

Reaktionen von Oxazolin-5-on-Anionen, VIII^{1, 2)}

α -Substituierte α -Aminosäuren durch Alkylierung von Oxazolin-5-onen

*Börries Kübel, Peter Gruber, Rudolf Hurnaus und Wolfgang Steglich**

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 15. März 1978

Die Alkylierung von Oxazolin-5-onen **1** mit Alkylhalogeniden/Ethyldiisopropylamin in dipolar aprotischen Lösungsmitteln ergibt 4,4-disubstituierte Oxazolin-5-one **2**, die mit HCl/Eisessig zu α -substituierten α -Aminosäuren **3** gespalten werden. Die Einführung von Cycloheptatrienyl-Resten gelingt mit Tropylium-perchlorat/Triethylamin in Benzol. Die Möglichkeit, Oxazolin-5-one als nucleophile Acyläquivalente einzusetzen, wird an der Alkylierung von 4-Isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**1b**) zum 4-(2-Nitrobenzyl)-Derivat **2f** und dessen Abbau zum Iso-propyl-(2-nitrobenzyl)-keton (**12**) aufgezeigt.

Reactions of Oxazolin-5-one Anions, VIII^{1, 2)}

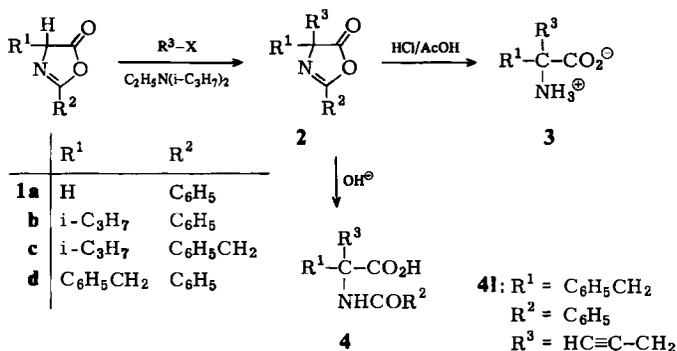
α -Substituted α -Amino Acids via Alkylation of Oxazolin-5-ones

Alkylation of oxazolin-5-ones **1** with alkyl halides/ethyldiisopropylamine in dipolar aprotic solvents yields 4,4-disubstituted oxazolin-5-ones **2**, which are cleaved with HCl/acetic acid to give α -amino acids **3**. The introduction of cycloheptatrienyl residues with tropylium perchlorate/triethylamine in benzene is described. Oxazolin-5-ones may be considered as nucleophilic acyl equivalents. This is demonstrated by alkylation of 4-isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (**1b**) to give 4-isopropyl-4-(2-nitrobenzyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (**2f**) which may be transformed into isopropyl 2-nitrobenzyl ketone (**12**).

Zur Einführung einer Verzweigung in α -Stellung von α -Aminosäuren wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden entwickelt, die auf der Alkylierung von Anionen der α -Isocyanocarbonsäureester³⁾, *N*-[Bis(alkylthio)methylen]- α -aminosäureester⁴⁾, *N*-Dimethylaminomethylen- α -aminosäureester⁵⁾ und *N*-Aryliden- α -aminosäure-Derivate^{6–9)} beruhen.

Die Alkylierung eines Oxazolin-5-on-Anions wurde zuerst von *Kallischnigg*¹⁰⁾ zur Synthese von α -Methyldopa aus Alanin benützt. Zur Erzeugung des Anions dienen starke Basen, deren Verwendung aber infolge der Neigung der Oxazolinone zur basenkatalysierten Selbstkondensation nicht unproblematisch ist¹¹⁾. Wir beschreiben nun ein wesentlich milderes Verfahren, bei dem als Base Ethyldiisopropylamin¹²⁾ verwendet und in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid gearbeitet wird^{2,13)}.

Die Alkylierung zu 4,4-disubstituierten 2-Oxazolin-5-onen **2** (Tab. 1) gelingt besonders glatt mit Allyl-¹⁴⁾, Propargyl- und Benzylhalogeniden sowie mit α -Halogencarbonsäureestern¹⁵⁾ und Phenacylbromid. Die Reaktionszeit beträgt bei 20°C mehrere Tage, bei 100°C einige Stunden. 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (**1a**) kann mit Tritylchlorid oder besser Trityl-tetrafluoroborat und α -Picolin in Methylenechlorid zum 4-Trityl-Derivat **2n** umgesetzt werden. Verwendet man dagegen Tropylium-perchlorat und Triethylamin in Benzol, so resultiert die 4,4-disubstituierte Verbindung **2o**. Ähnliche Doppelsubstitutionen wurden von Akashi auch mit Benzyl-¹⁶⁾ und Allylhalogeniden¹⁷⁾ beobachtet.

Tab. 1. 4,4-Disubstituierte 2-Oxazolin-5-one **2**

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Alkylhalogenid oder Carbenium-Salz	Ausb. [%]	Sdp. [°C]/Torr (Schmp. [°C])
2a	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CH ₂	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	60	98/0.2
b	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	Geranyl	Geranylbromid	91	Öl ^{a)}
c	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	HC≡C-CH ₂	HC≡C-CH ₂ Br	72.5	103-104/0.25
d	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	96.5 ^{b)}	Öl
e	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	(p)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	(p)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	90 ^{b)}	Öl
f	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	(o)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	(o)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	66	(120-121)
g	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COCH ₂	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	67	(151)
h	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ CH ₂	H ₂ C=CH-CH ₂	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	65	111/0.2
i	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃ I	34	113-115/0.07
j	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ I	32	127/0.04
k	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CH ₂	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	93	Öl ^{a)}
l	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	HC≡C-CH ₂	HC≡C-CH ₂ Br	43	(64)
m	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	EtO ₂ CCH ₂	EtO ₂ CCH ₂ Cl	45	(80)
n	(C ₆ H ₅) ₃ C	C ₆ H ₅	H	(C ₆ H ₅) ₃ CCl ^{c)} (C ₆ H ₅) ₃ CBF ₄ ^{c)}	27 50.5	(192-194)
o	C ₇ H ₇ ^{d)}	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇ ^{d)}	C ₇ H ₇ ClO ₄ ^{c)}	32.5	(129-131)

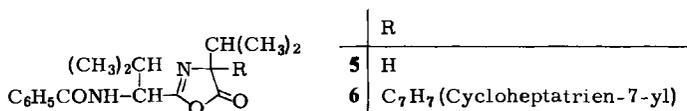
^{a)} Ohne weitere Reinigung analysenrein.

^{b)} Rohausbeute; ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

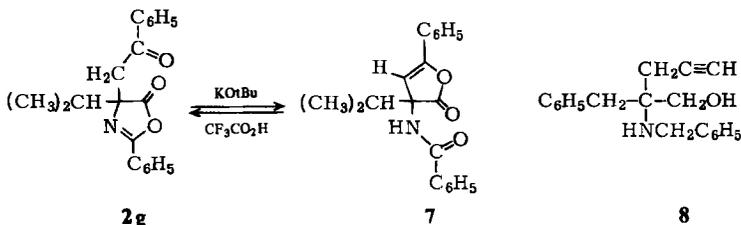
^{c)} Umsetzung mit 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (**1a**).

^{d)} Cycloheptatrien-7-yl.

Die milden Reaktionsbedingungen gestatten auch die Modifikation C-terminaler Aminosäuren in Peptidderivaten. So wird das Azlacton des *N*-Benzoyl-valyl-valins (**5**) von Tropylium-tetrafluoroborat glatt in das Cycloheptatrienyl-Derivat **6** übergeführt¹⁸⁾. Versuche zur Alkylierung der Oxazolinone unter Phasentransfer-Katalyse¹⁹⁾ blieben erfolglos. Offensichtlich wird das Oxazolinon im Zweiphasensystem schneller hydrolysiert als alkyliert. Auch die Methylierung von **1d** mit Dimethylsulfat oder *p*-Toluolsulfonsäure-methylester verlief unübersichtlich und lieferte nach dem ¹H-NMR-Spektrum neben wenig **2i** nicht näher identifizierte *O*-Methyl-Verbindungen.



Die Konstitution der 4,4-disubstituierten Oxazolinone **2** folgt eindeutig aus den spektroskopischen Daten. Typisch ist die CO-Bande bei ca. 1820 cm⁻¹ im IR-Spektrum (CCl₄) und die 3:2-Aufspaltung der Aromatensignale im ¹H-NMR-Spektrum. Wird das 4-Phenacyl-Derivat **2g** in Tetrahydrofuran bei 0°C mit Kalium-*tert*-butylat versetzt, so lagert es sich in das Furanon **7** um. **7** zeigt im IR-Spektrum (KBr) Banden für den Benzoylamino-Rest bei 3260, 1635 und 1520 cm⁻¹ und im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO/CDCl₃) ein Singulett für das vinyliche Proton bei δ = 5.92. Die Umlagerung kann durch Lösen von **7** in Trifluoressigsäure wieder rückgängig gemacht werden.



Zur Gewinnung α -substituierter α -Aminosäuren **3** (Tab. 2) werden die Oxazolinone **2** mehrere h mit konz. Salzsäure/Eisessig auf 95°C erhitzt. Diese Methode versagt bei Oxazolinonen, die in den Seitenketten Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten. So wird beim Propargyl-Derivat **2l** in 60% Ausbeute α -Acetonylphenylalanin (**3p**) isoliert.

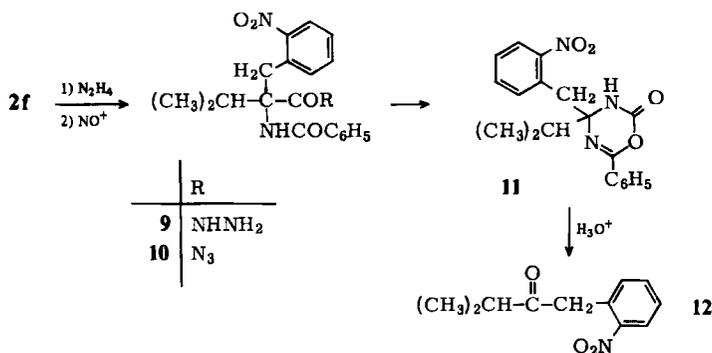
Tab. 2. α -Substituierte α -Aminosäuren **3**

Verbindung	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
3d	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ CH ₂	35 ^{a)}	240 (Subl.)
e	i-C ₃ H ₇	(<i>p</i>)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	44 ^{a)}	270 (Subl.)
f	i-C ₃ H ₇	(<i>o</i>)-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	72 ^{b)}	262 (Zers.)
i	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	50 ^{a)}	230 (Subl.)
l	C ₆ H ₅ CH ₂	HC≡C-CH ₂	25 ^{c)}	230 (Subl.) ^{c)}
m	C ₆ H ₅ CH ₂	HO ₂ CCH ₂	30 ^{a)}	275 (Zers.)
p	C ₆ H ₅ CH ₂	H ₃ CCOCH ₂	60 ^{b)}	230 (Zers.)

^{a)} Bezogen auf **1** ohne Isolierung von **2**. — ^{b)} Bezogen auf **2**. — ^{c)} Noch nicht analysenrein.

Möglichkeiten, den *N*-Benzoylrest nach basischer Ringöffnung zur *N*-Acylaminosäure **4** ohne Angriff auf die Mehrfachbindungen abzuspalten, werden untersucht. Z. B. ergibt das Propargyl-Derivat **41** nach elektrolytischer Entfernung des Benzoylrestes nach Horner²⁰) in geringer Ausbeute α -Propargylphenylalanin (**31**), das nur schwer von dem als Leitsalz verwendeten Tetramethylammoniumchlorid abzutrennen ist.

Die unter milden Bedingungen verlaufende C-Alkylierung **1** \rightarrow **2** macht die 4,4-disubstituierten Oxazolinone **2** zu interessanten Ausgangsstoffen für weitere Umsetzungen. So liefert die Reduktion von **21** mit Lithiumalanat in Ether den Aminoalkohol **8**²¹). Die Möglichkeit, Oxazolin-5-one als nucleophile Acyläquivalente²²) einzusetzen, wird durch die Überführung von **2f** in Isopropyl-(2-nitrobenzyl)-keton **12** demonstriert. Ringöffnung von **2f** mit Hydrazin ergibt das Hydrazid **9**, das nach Nitrosieren und Erhitzen des Azides **10** in das 3,4-Dihydro-1,3,5-oxadiazin-2-on **11**²³) übergeht. Als Nebenreaktion erfolgt in geringem Maße Rückbildung des Oxazolinons **2f**. Schließlich wird **11** durch saure Hydrolyse in 37% Gesamtausbeute in das Keton **12** übergeführt²⁴). Über einen einfacheren Weg zur Umwandlung der Oxazolinone **2** in Ketone durch oxidative Decarboxylierung der *N*-Acylaminosäuren **4** mit Bleitetraacetat wird in einer gesonderten Mitteilung berichtet²⁵).



Wir danken dem ERP-Sondervermögen für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman IR 9. — ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60. — Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert. — *R_F*-Werte auf Papier von Schleicher & Schüll Nr. 2041 (3m: Nr. 2045b) im System *n*-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:1.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Oxazolinone 2: 10 mmol Oxazolin-5-on **1**, 10–20 mmol Alkylhalogenid und 11–23 mmol Ethyldiisopropylamin werden in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF)²⁶) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid bei 20°C 3–4 d oder bei 100°C 5–6 h gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man in 100 ml Wasser, schüttelt 5mal mit Methylenechlorid oder Ether aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 0,5 *N* HCl und Wasser, trocknet und dampft i. Vak. ein. Man kann auch das DMF i. Vak. abziehen, den Rückstand in Methylenechlorid aufnehmen und wie beschrieben weiter aufarbeiten. Zur Reinigung wird i. Hochvak. destilliert oder aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

4-Isopropyl-2-phenyl-4-(2-propenyl)-2-oxazolin-5-on (2a): 4.0 g **4-Isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (1b)** (20 mmol), 2.4 g Allylbromid (20 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) werden in 20 ml DMF 3 d bei 20°C umgesetzt. Nach Vakuumdestillation des Rohproduktes (4.8 g) Ausb. 2.9 g (60%), farblose Flüssigkeit.

IR (CCl₄): 3100, 2970, 1820, 1655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.98 (dd, *J* = 7 Hz) [6]; 2.12 (sept, *J* = 7 Hz) [1]; 2.55 (verbr. d, *J* = 7 Hz) [2]; 4.85–5.90 (m) [3]; 7.2–7.6 (m) [3]; 7.9–8.2 (m) [2].

C₁₅H₁₇NO₂ (243.3) Ber. C 74.09 H 7.03 N 5.75 Gef. C 74.12 H 7.08 N 5.76

4-Geranyl-4-isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2b): Zu 2.0 g **1b** (10 mmol) und 1.5 g Ethyldiisopropylamin (11.5 mmol) in 10 ml DMF werden unter Rühren innerhalb von 7 h 2.17 g Geranyl bromid (10 mmol) in 10 ml DMF getropft. Nach 3 d bei 20°C wird aufgearbeitet. Ausb. 3.1 g (91%); fast farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung analysenrein ist.

IR (CCl₄): 2980, 1820, 1655, 1455 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.92, 1.05 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 1.43 (s) [3]; 1.58 (s) [6]; 1.83, 1.88 (jeweils „s“) [4]; 2.52 (d, *J* = 8 Hz) [2]; 4.9 (verbr. t, *J* = 8 Hz) [1]; 7.25–7.55 (m) [3]; 7.8–8.1 (m) [2].

C₂₂H₂₉NO₂ (339.5) Ber. C 77.84 H 8.61 N 4.13 Gef. C 77.77 H 8.67 N 4.21

4-Isopropyl-2-phenyl-4-(2-propinyl)-2-oxazolin-5-on (2c): 2.0 g **1b** (10 mmol), 2.4 g Propargylbromid (20 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) werden in 20 ml DMF 3.5 d bei 20°C umgesetzt. Nach Destillation i. Vak. 1.75 g (72.5%), farblose Flüssigkeit.

IR (CCl₄): 3320, 3070, 2980, 2140, 1825, 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (dd, *J* = 7 Hz) [6]; 1.93 (t, *J* = 2.5 Hz) [1]; 2.12 (sept, *J* = 7 Hz) [1]; 2.78 (d, *J* = 2.5 Hz) [2]; 7.3–7.6 (m) [3]; 7.9–8.2 (m) [2].

C₁₅H₁₅NO₂ (241.3) Ber. C 74.66 H 7.08 N 5.81 Gef. C 74.74 H 6.39 N 5.81

4-Benzyl-4-isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2d): 2.0 g **1b** (10 mmol), 1.9 g Benzylchlorid (15 mmol) und 2.5 g Ethyldiisopropylamin (16.5 mmol) werden mit 0.5 g Kaliumiodid in 10 ml DMF 4 d bei 20°C umgesetzt. Rohausb. 2.8 g (96.5%); Öl, das nach dem ¹H-NMR-Spektrum noch ca. 15% Benzylchlorid enthält und ohne weitere Reinigung zu **3d** hydrolysiert wird.

¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.94, 1.10 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.20 (sept, *J* = 7 Hz) [1]; 3.00, 3.17 (AB-q, *J* = 13 Hz) [2]; 7.0 („s“) [5]; 7.15–7.4 (m) [3]; 7.6–7.85 (m) [2].

4-Isopropyl-4-(4-nitrobenzyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2e): 4.0 g **1b** (20 mmol), 3.42 g 4-Nitrobenzylchlorid (20 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) werden in 20 ml DMF 3 d bei 20°C umgesetzt. Rohausb. 6.0 g (90%); braunes Öl, das nach dem ¹H-NMR-Spektrum noch ca. 15% Verunreinigungen enthält und direkt zu **3e** weiterverarbeitet wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03, 1.17 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.30 (sept, *J* = 7 Hz) [1]; 3.25, 3.42 (AB-q, *J* = 13 Hz) [2]; 7.2–7.6 (m); 7.75–8.2 (m) [4].

4-Isopropyl-4-(2-nitrobenzyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2f): 4.0 g **1b** (20 mmol) werden mit 3.42 g 2-Nitrobenzylchlorid (20 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) in 20 ml DMF 3 d bei 20°C umgesetzt. Aus Ether/Petrolether 6.6 g (66%); farblose Kristalle vom Schmp. 113 bis 116°C. Nach nochmaliger Umkristallisation: 5.5 g (55%), Schmp. 120–121°C.

IR (CCl₄): 3070, 2970, 1815, 1650, 1530, 1355 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (dd, *J* = 7 Hz) [6]; 2.30 (sept, *J* = 7 Hz) [1]; 3.30, 4.40 (AB-q, *J* = 13 Hz) [2]; 7.15–8.0 (m) [9].

C₁₉H₁₈N₂O₄ (338.4) Ber. C 67.45 H 5.36 N 8.28 Gef. C 67.26 H 5.57 N 8.28

4-Isopropyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2g): 11.6 g **1b** (58.1 mmol) werden mit 12 g Phenacylbromid (60.4 mmol) und 20 ml Ethyldiisopropylamin in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Abklingen der leichten Erwärmung 2.5 h auf 70°C erhitzt. Aus Chloroform/Hexan 12.5 g (67%), Schmp. 151°C.

IR (KBr): 1810, 1680, 1655 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 1.00, 1.15$ (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.24 (sept, $J = 7$ Hz) [1]; 3.52, 4.10 (AB-q, $J = 18.5$ Hz) [2]; 7.65 (m) [6]; 8.15 (m) [4].

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (321.4) Ber. C 74.75 H 5.96 N 4.36 Gef. C 75.07 H 6.03 N 4.42

2-Benzyl-4-isopropyl-4-(2-propenyl)-2-oxazolin-5-on (2h): 2.6 g *2-Benzyl-4-isopropyl-2-oxazolin-5-on* (**1c**) (12 mmol), 3.0 g Allylbromid (25 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) werden in 20 ml DMF 3 d bei 20°C umgesetzt. Nach Destillation i. Vak. 2.0 g (65%), farblose Flüssigkeit.

IR (CCl_4): 2970, 1828, 1790, 1675 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.80, 0.94$ (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.00 (sept, $J = 7$ Hz) [1]; 2.50 (dd, $J = 6 + 2$ Hz) [3]; 3.68 (s) [2]; 4.8–5.7 (m) [3]; 7.25 („s“) [5].

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257.2) Ber. C 74.69 H 7.44 N 5.44 Gef. C 73.62 H 7.47 N 5.33

4-Benzyl-4-methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2i): 2.5 g *4-Benzyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on* (**1d**) (10 mmol), 2.4 g Methyljodid (17 mmol) und 2.4 g Ethyldiisopropylamin (18.5 mmol) werden in 10 ml DMF 5 h auf 90°C erhitzt. Nach Destillation i. Vak. 0.9 g (34%), farbloses Öl.

IR (CCl_4): 3100, 3080, 3040, 2990, 2940, 1825, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.53$ (s) [3]; 3.08 (s) [2]; 7.10 („s“) [5]; 7.25–7.5 (m) [3]; 7.7–7.95 (m) [2].

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (265.3) Ber. C 77.00 H 5.70 N 5.28 Gef. C 76.64 H 5.64 N 5.30

4-Benzyl-4-ethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2j): 2.5 g **1d** (10 mmol), 3.0 g Ethyljodid (19 mmol) und 2.4 g Ethyldiisopropylamin (18.5 mmol) werden in 10 ml DMF 9 h auf 95°C erhitzt. Nach Destillation i. Vak. 0.9 g (32%), blaßgelbes Öl.

IR (CCl_4): 3080, 3040, 2980, 2940, 1825, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.85$ (t, $J = 7$ Hz) [3]; 2.02 (q, $J = 7$ Hz) [2]; 3.15 (s) [2]; 7.12 („s“), 7.1–7.5 (m) [8]; 7.7–7.9 (m) [2].

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279.3) Ber. C 77.40 H 6.13 N 5.01 Gef. C 75.26 H 6.11 N 4.96

4-Benzyl-2-phenyl-4-(2-propenyl)-2-oxazolin-5-on (2k): 10 g **1d** (40 mmol), 4.9 g Allylbromid (40 mmol) und 6.75 g Ethyldiisopropylamin (51.5 mmol) werden in 50 ml DMF 4 d bei 20°C umgesetzt. Ausb. 10.8 g (93%); hellgelbes Öl, ohne weitere Reinigung analysenrein.

IR (CCl_4): 3090, 3030, 2920, 1820, 1750, 1655 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.65$ (d, $J = 7$ Hz) [2]; 3.15 (s) [2]; 4.9–6.0 (m) [3]; 7.2 („s“), 6.9–7.5 (m) [8]; 7.7–8.0 (m) [2].

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (291.4) Ber. C 78.36 H 5.88 N 5.01 Gef. C 78.27 H 6.18 N 4.96

4-Benzyl-2-phenyl-4-(2-propinyl)-2-oxazolin-5-on (2l): 2.5 g **1d** (10 mmol), 2.4 g Propargylbromid (20 mmol) und 3.0 g Ethyldiisopropylamin (23 mmol) werden in 10 ml DMF entweder 5 h bei 95°C oder 3 d bei 20°C umgesetzt. Aus Ether/Petrolether 1.25 g (43%); farblose Kristalle vom Schmp. 64°C.

IR (CCl_4): 3320, 3070, 3040, 2930, 1825, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.98$ (t, $J = 2.5$ Hz) [1]; 2.81 (d, $J = 2.5$ Hz) [2]; 3.20 (s) [2]; 7.1 („s“), 7.2–7.5 (m) [3]; 7.7–7.9 (m) [2].

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (289.3) Ber. C 78.90 H 5.22 N 4.84 Gef. C 78.51 H 5.29 N 5.09

2-(4-Benzyl-5-oxo-2-phenyl-2-oxazolin-4-yl) essigsäure-ethylester (2m): 2.5 g **1d** (10 mmol), 2.45 g Chloressigsäure-ethylester (20 mmol) und 6.0 g Ethyldiisopropylamin (46 mmol) werden in 20 ml DMF 6 h bei 95°C umgesetzt. Aus Ether/Petrolether 1.50 g (45%); farblose Kristalle vom Schmp. 80°C.

IR (CCl_4): 3070, 3040, 2990, 2930, 1825, 1745, 1655 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.08$ (t, $J = 7$ Hz) [3]; 3.06, 3.10 (jeweils s) [4]; 3.98 (q, $J = 7$ Hz) [2]; 7.1 („s“), 7.1–7.5 (m) [8]; 7.7 bis 7.9 (m) [2].

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (337.4) Ber. C 71.20 H 5.68 N 4.15 Gef. C 71.13 H 5.84 N 4.23

2-Phenyl-4-triphenylmethyl-2-oxazolin-5-on (2n)

a) Zu 6.0 g Tritylchlorid (21 mmol) und 3.0 ml α -Picolin (30 mmol) in 30 ml Methylenchlorid werden langsam unter Rühren 3.2 g 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (**1a**) (20 mmol) in 30 ml Methylenchlorid getropft. Nach zweitägigem Rühren bei 20 °C wird wie üblich aufgearbeitet. Die rohe Kristallmasse wird mit Essigester verrührt und abgesaugt. Ausb. 2.2 g (27%), farbloses Pulver vom Schmp. 183 °C; aus Benzol/Essigester Schmp. 192–194 °C (Zers.).

IR (KBr): 3070, 3040, 1820, 1670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 6.10 (s) [1]; 7.1–7.6 (m), 7.6–8.0 (m) [20].

$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (403.5) Ber. C 83.35 H 5.25 N 3.47 Gef. C 83.37 H 5.14 N 3.30

b) Zu 1.6 g **1a** (10 mmol) und 3.0 g Tritylchlorid (10.7 mmol) in 20 ml Acetonitril werden unter Rühren bei 20 °C langsam 1.5 g Ethyldiisopropylamin (11.5 mmol) getropft. Innerhalb von 20 min färbt sich die Lösung dunkelviolett. Nach 1.5 d wird wie unter a) aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.6 g) wird aus Benzol/Essigester umkristallisiert: 1.1 g (27%), Schmp. 192–194 °C.

c) 13.0 g Trityl-tetrafluoroborat (39.4 mmol) werden in 80 ml Methylenchlorid unter Eis/Kochsalzkühlung mit 6.0 ml α -Picolin (60 mmol) versetzt. Anschließend tropft man bei –10 °C sehr langsam 4.8 g **1a** in 60 ml Methylenchlorid zu und rührt 2 d bei 20 °C. Die hellbraune Lösung wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 6.1 g (50.5%), Schmp. 182 °C.

4,4-Di(cycloheptatrien-7-yl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2o): 1.7 g Tropylium-perchlorat, 0.7 g **1a** und 1.5 ml Triethylamin werden in 70 ml Benzol 3 h gerührt. Man schüttelt mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser aus, trocknet und dampft ein. Der ölige Rückstand wird mit Methanol versetzt, wobei sich glänzende, farblose Blättchen abscheiden. Ausb. 0.48 g (32.5%), Schmp. 129–131 °C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (341.4) Ber. C 80.91 H 5.61 N 4.10 Gef. C 80.77 H 5.72 N 4.36

2-(1-Benzoylamino-2-methylpropyl)-4-(cycloheptatrien-7-yl)-4-isopropyl-2-oxazolin-5-on (6): 0.90 g 2-(1-Benzoylamino-2-methylpropyl)-4-isopropyl-2-oxazolin-5-on (**5**) (3 mmol; aus *N*-Benzoyl-DL-valyl-DL-valin und 5 Moläquiv. Acetanhydrid, 15 min bei 110 °C) werden mit 0.57 g Tropylium-perchlorat (3 mmol) und 0.30 g Triethylamin (3 mmol) in 10 ml Methylenchlorid 12 h bei 0 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung Ausb. 1.11 g (94%); blaßgelbes Öl, nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum rein.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88, 0.93 (jeweils d, J = 7 Hz) [6]; 1.13 (verbr. d, J = 7 Hz; 4-Isopropyl- CH_3) [6]; 2.02 (verbr. t, J = 6 Hz) [1]; 2.4 (m) [2]; 5.0 (m) [3]; 6.08 (m) [2]; 6.52 (m) [2]; 6.80, 6.87 (jeweils d, J = 9 Hz; NH) [\approx 0.55 und 0.45]; 7.3 (m) [3]; 7.7 (m) [2]. Aus dem Integral der NH-Protonen folgt, daß die Diastereomeren etwa im Verhältnis 11:9 entstehen.

3-Benzoylamino-3-isopropyl-5-phenyl-2(3H)-furanon (7): Zu 3.21 g **2g** (10 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran werden 2.88 g Kalium-*tert*-butylat (30 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C innerhalb von 30 min getropft. Nach 4 h versetzt man mit 30 mmol Eisessig und engt die filtrierte Lösung ein. Aus Essigester 1.5 g (35%), Schmp. 174 °C; aus Tetrahydrofuran/Hexan Schmp. 180 °C.

IR (KBr): 3260, 1810, 1635, 1520 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CDCl_3): δ = 1.03, 1.18 (jeweils d, J = 7 Hz) [6]; 2.33 (sept, J = 7 Hz) [1]; 5.92 (s) [1]; 7.50–8.27 (m) [10].

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (321.4) Ber. C 74.75 H 5.96 N 4.36 Gef. C 74.65 H 5.99 N 4.20

Löst man **7** in Trifluoressigsäure, so treten nach kurzer Zeit im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale von **2g** auf. Eindampfen der Lösung und Verreiben des öligen Rückstandes in *n*-Hexan ergibt kristallisiertes **2g** in 80% Ausbeute.

Allgemeine Vorschrift zur sauren Hydrolyse der Oxazolinone 2: 10 mmol **2** werden in einem Gemisch von 5–20 ml konz. Salzsäure und 10–30 ml Eisessig 5–8 h bei 95 °C gerührt. Anschließend dampft man ein, verteilt den Rückstand zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Essigester, engt

die Wasserphase auf 10 ml ein und isoliert die Aminosäure **3** durch Neutralisation mit Natronlauge, Butylamin oder basischem Ionenaustauscher.

α -Benzylvalin (3d): 2.8 g rohes **2d** werden 7 h bei 95°C mit 10 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig gerührt. Nach Aufarbeitung wird die Lösung mit *n*-Butylamin/Eisessig auf pH 6 gebracht, eingengt und **3d** durch Zugabe von Methanol ausgefällt. Ausb. 0.73 g (35%), farbloses Pulver. $R_F = 0.85$ (Valin: 0.53).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 1.22, 1.24$ (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.53 (sept, $J = 7$ Hz) [1]; 3.26, 3.58 (AB-q, $J = 14$ Hz) [2]; 6.8 (breit) [3]; 7.25 („s“) [5].

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.3) Ber. C 69.53 H 8.27 N 6.76 Gef. C 68.30 H 8.49 N 6.94

α -(4-Nitrobenzyl)valin (3e): 6.0 g rohes **2e** werden in 5 ml konz. Salzsäure und 30 ml Eisessig 6.5 h bei 95°C gerührt. Die Lösung wird mit Natronlauge auf pH 6 gebracht und die ausgefallene Aminosäure abgesaugt. Ausb. 2.2 g (44%), farbloses Pulver; nur sehr schwach rosa Ninhydrinreaktion.

IR (KBr): 3430, 3250, 3000, 2480 (alle breit), 1645, 1615, 1530, 1400, 1360 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 1.33$ (d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.2–3.0 (m) [1]; 3.58, 3.80 (AB-q, $J = 16$ Hz) [2]; 6.7 (breites s) [3]; 7.1, 7.7 (AA'BB'-System, $J = 9$ Hz) [4].

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (252.3) Ber. C 57.15 H 6.39 N 11.11 Gef. C 56.73 H 6.25 N 10.91

α -(2-Nitrobenzyl)valin (3f): 1.7 g **2f** (5 mmol) werden in 15 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig 6 h bei 95°C gerührt und wie bei **3e** aufgearbeitet. Ausb. 0.9 g (72%), farblose Kristalle. $R_F = 0.80$ (Valin: 0.53).

IR (KBr): 3420, 3270, 2970, 2500 (breit), 1635, 1610, 1530, 1440, 1400, 1385, 1365 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 1.28, 1.31$ (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.2–3.0 (m) [1]; 3.53, 3.90 (AB-q, $J = 16$ Hz) [2]; 7.13 (m) [3]; 7.25–7.7 (m) [3]; 7.7–8.1 (m) [1].

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (252.3) Ber. C 57.15 H 6.39 N 11.11 Gef. C 56.97 H 6.62 N 11.12

α -Methylphenylalanin (3i): Das durch Methylierung von 2.5 g **1d** erhaltene rohe Öl wird in 10 ml konz. Salzsäure und 20 ml Eisessig 5 h bei 95°C gerührt. Nach Aufarbeitung wird die wäßrige Lösung über eine Säule mit 50 ml Lewatit MP 62-Ionenaustauscher (OH-Form) gegeben und mit 250 ml Wasser eluiert. Eindampfen des Eluats ergibt 0.9 g (50%), farbloses Pulver. $R_F = 0.77$ (Phenylalanin: 0.62).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 1.90$ (s) [3]; 3.25, 3.53 (AB-q, $J = 15$ Hz) [2]; 6.8–7.5 (m) [8].

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179.2) Ber. C 67.03 H 7.31 N 7.81 Gef. C 66.45 H 7.30 N 7.78

α -Benzylasparaginsäure (3m): Das aus 2.5 g **1d** erhaltene rohe **2m** wird mit 5 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig 8 h bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Lösung mit *n*-Butylamin auf pH 3 eingestellt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Über Nacht kristallisiert **3m** aus. Ausb. 0.67 g (30%), farbloses Pulver. $R_F = 0.39$ (Phenylalanin: 0.44).

IR (KBr): 3460, 3210–2390, 2050 (breit), 1705, 1630 (breit), 1495, 1245 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 3.43$ (s) [2]; 3.40, 3.60 (AB-q, $J = 19$ Hz) [2]; 7.0–7.7 (m) [8].

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (223.2) Ber. C 59.20 H 5.86 N 6.27 Gef. C 59.37 H 6.11 N 6.36

α -Acetylphenylalanin (3p): 2.0 g **2l** (6.9 mmol) werden in 5 ml konz. Salzsäure und 15 ml Eisessig 6 h bei 90°C gerührt. Bei Zugabe von *n*-Butylamin bis zum pH 5 bildet sich ein dicker Niederschlag, der durch Zugabe von Methanol vervollständigt wird. Ausb. 0.9 g (60%), farblose Kristalle.

IR (KBr): 3460, 3220, 3010, 2500 (alle breit), 1715, 1630 (breit), 1505, 1400 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 2.40$ (s) [3]; 3.40 (s) [2]; 3.48, 3.86 (AB-q, $J = 20$ Hz) [2]; 7.0–7.6 (m) [8].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221.3) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.33 Gef. C 64.75 H 6.85 N 6.14

α -Propargylphenylalanin (31)

a) *N*-Benzoyl- α -propargylphenylalanin (**41**): 3.80 g **21** werden in 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml 2 N NaOH 22 h bei 20°C gerührt. Man verdünnt mit 100 ml Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und extrahiert dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid. Nach Eindampfen der getrockneten Extrakte wird der Rückstand aus CCl₄ kristallisiert. Ausb. 2.2 g **41** (55%); Schmp. 188°C.

IR (KBr): 3400, 3300, 3150–2400, 1735, 1660, 1625, 1525 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2.43 (t, *J* = 2.5 Hz) [1]; 3.06, 3.20 (AB-Teil des ABX-Systems, *J* = 17 + 2.5 Hz) [2]; 3.35, 3.60 (AB-q, *J* = 13 Hz) [2]; 7.19 („s“) [5]; 7.3–7.9 (m) [5].

b) **31**: 1.4 g **41** werden in 20 ml Methanol mit 1.6 g Tetramethylammoniumchlorid nach Lit.²⁰⁾ elektrolysiert. Die Lösung wird nach Beendigung der Reaktion (Entwicklung von 120 ml H₂) filtriert, eingedampft und der Rückstand in 20 ml Wasser auf pH7 gebracht. Man läßt 3 d im Kühlschrank stehen, filtriert ab, rotiert das Filtrat ein und läßt nach Zugabe von 10 ml Wasser erneut im Kühlschrank stehen. Nach 10 d wird der Niederschlag abgesaugt, mit 10 ml kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 0.19 g (20.5%), farbloses Pulver. Aus der Mutterlauge können durch Verrühren mit Aceton/Wasser weitere 23 mg gewonnen werden. Ninhydrinreaktion braunviolett; *R_F* = 0.69 (DC auf Kieselgel; *n*-Butanol/Eisessig/Wasser = 7 : 2 : 2), Phenylalanin = 0.48.

IR (KBr): 3430, 3300, 3220, 2990–2500, 2120 (schwach), 1640, 1595 cm⁻¹.

2-Benzyl-2-benzylamino-4-pentin-1-ol (8): 2.9 g **21** (10 mmol) in 10 ml Ether werden unter Rühren zu einer Suspension von 0.90 g Lithiumaluminiumhydrid (24 mmol) in 30 ml Ether getropft, so daß die Lösung am Sieden gehalten wird. Man erhitzt noch 2 h unter Rückfluß, tropft 10 ml Wasser zu, trennt die Etherphase ab und kocht das Aluminiumhydroxid mit 30 ml Ether und anschließend 30 ml Methylenchlorid aus (jeweils 15 min). Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen einrotiert. Ausb. 2.6 g (93%), gelbes Öl. Zur Reinigung wird das Öl in 10 ml Chloroform mit 1 ml Perchlorsäure versetzt. Nach Verdünnen der Lösung mit 5 ml Ether wird 4 h im Kühlschrank aufbewahrt und abgenutscht. Ausb. 1.5 g (40%) Perchlorat; farblose Kristalle, die sich bei 165–175°C zersetzen.

C₁₉H₂₁NO · HClO₄ (379.8) Ber. C 60.09 H 5.84 N 3.69 Gef. C 59.82 H 5.99 N 3.70

Isopropyl-(2-nitrobenzyl)-keton (12)

a) 0.9 g **2f** (2.66 mmol) werden in 5 ml Ethanol mit 0.3 g 80proz. Hydrazin-hydrat über Nacht gerührt. Nach Einrotieren 0.96 g (98%) rohes **9**; Kristalle, die bei 75°C erweichen.

IR (KBr): 3350 (breit), 2980, 1660 (breit), 1585, 1530, 1490, 1365 cm⁻¹.

b) Das Hydrazid **9** wird in 10 ml N HCl unter Rühren und Eiskühlung langsam mit einer Lösung von 0.25 g Natriumnitrit in 4 ml Wasser versetzt. Man saugt den farblosen Niederschlag nach 15 min ab und trocknet das zerkleinerte Azid 30 min bei 20°C an der Ölpumpe. Ausb. 0.78 g (79%) **10**; kein klarer Schmp.

IR (KBr): 3410, 2970, 2140, 1810, 1710, 1660, 1530, 1480, 1355, 1190 cm⁻¹.

c) Das Azid **10** wird in 5 ml Toluol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleiben 0.62 g hellbrauner Rückstand, der nach dem IR-Spektrum aus *4-Isopropyl-4-(2-nitrobenzyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-1,3,5-oxadiazin-2-on (11)* und wenig **2f** besteht.

d) Das rohe **11** wird mit 10 ml halbkonz. Salzsäure 1 h bei 80°C gerührt. Die Lösung wird 3mal mit je 5 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten Extrakte werden anschließend zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der getrockneten organischen Phase 0.22 g rohes Keton, das in Ether/Petrolether gelöst und nach dem Abkühlen von wenig Kristallen befreit wird (Benzamid). Eindampfen des Filtrates liefert 0.20 g (55%) einer hellgelben Flüssigkeit.

IR (CCl₄): 1725, 1615, 1535, 1350 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.13 (d, J = 7 Hz) [6]; 2.70 (sept, J = 7 Hz) [1]; 4.05 (s) [2]; 7.0–7.5 (m) [3]; 7.85–8.05 (m) [1].

C₁₁H₁₃NO₃ (207.2) Ber. C 63.77 H 6.32 N 6.77 Gef. C 63.96 H 6.12 N 6.69

Literatur

- ¹) VII. Mittel.: *W. Steglich* und *P. Gruber*, *Angew. Chem.* **83**, 727 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 655 (1971).
- ²) Teil der Dissertationen *B. Kübel*, *Techn. Univ. Berlin* 1973, und *P. Gruber*, *Techn. Univ. München* 1971.
- ³) *U. Schöllkopf*, *D. Hoppe* und *R. Jentsch*, *Angew. Chem.* **83**, 357 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 331 (1971); *Chem. Ber.* **108**, 1580 (1975); vgl. auch *M. Suzuki*, *K. Matsumoto*, *T. Iwasaki* und *K. Okumura*, *Chem. Ind. (London)* **1972**, 687.
- ⁴) *D. Hoppe*, *Angew. Chem.* **87**, 450 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 426 (1975).
- ⁵) *J. J. Fitt* und *H. W. Gschwend*, *J. Org. Chem.* **42**, 2639 (1977).
- ⁶) *M. M. Abdel-Monem*, *N. E. Newton* und *C. E. Weeks*, *J. Med. Chem.* **17**, 447 (1974).
- ⁷) *M. M. Abdel-Monem*, *N. E. Newton*, *B. C. Ho* und *C. E. Weeks*, *J. Med. Chem.* **18**, 600 (1975).
- ⁸) *G. Stork*, *A. Y. W. Leong* und *A. M. Touzin*, *J. Org. Chem.* **41**, 3491 (1976).
- ⁹) *P. Bey* und *J. P. Vevert*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1455.
- ¹⁰) *Knoll AG* (Erf. *R. Kallischnigg*), D.B.P. 1 258 416 (9. Okt. 1964) [*Chem. Abstr.* **65**, 5529 (1966)]; D.B.P. 1 269 622 (6. Juni 1968) [*Chem. Abstr.* **70**, 4606v (1969)]; neues Beispiel: *D. Hoppe*, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2185.
- ¹¹) Oxazolin-5-one erleiden mit Basen leicht Dimerisierung zu „Rügheimer-Verbindungen“, vgl. z. B. *R. A. F. Bullerwell* und *A. Lawson*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1350.
- ¹²) *S. Hünig* und *M. Kiessel*, *Chem. Ber.* **91**, 380 (1958).
- ¹³) *BASF A.-G.* (Erf. *W. Steglich*, *R. Hurnaus*, *P. Gruber* und *B. Kübel*), D.O.S. 2336718 (6. Febr. 1975) [*Chem. Abstr.* **82**, 156263s (1975)].
- ¹⁴) *S. Götze*, *B. Kübel* und *W. Steglich*, *Chem. Ber.* **109**, 2331 (1976).
- ¹⁵) *S. Götze* und *W. Steglich*, *Chem. Ber.* **109**, 2327 (1976).
- ¹⁶) *H. Akashi*, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **32**, 200 (1973) [*Chem. Abstr.* **81**, 91400s (1974)].
- ¹⁷) *H. Akashi*, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **33**, 483 (1975) [*Chem. Abstr.* **83**, 193143u (1975)].
- ¹⁸) ¹H-NMR-Versuch; über die Modifizierung von Peptiden durch Alkylierung der Azlactone wird gesondert berichtet.
- ¹⁹) *A. Brändström* und *U. Junggren*, *Acta Chem. Scand.* **23**, 2203, 2204, 2536 (1969); vgl. auch *E. V. Dehmow*, *Angew. Chem.* **86**, 187 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 170 (1974).
- ²⁰) *L. Horner* und *H. Neumann*, *Chem. Ber.* **98**, 3462 (1965).
- ²¹) In anderen Fällen bleibt die Reduktion in Ether auf der Stufe des Benzoylaminoalkohols stehen. Zur vollständigen Reduktion muß dann **2** mit LiAlH₄ in Dioxan erhitzt werden (*R. Lohmar* und *W. Steglich*, unveröffentlicht).
- ²²) Zur Verwendung von α-Aminosäure-Derivaten als nucleophile Acyläquivalente vgl. auch Lit.⁸⁾
- ²³) Vgl. *K. F. Jennings*, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1512.
- ²⁴) Synthese von 2-Nitrobenzylketonen: *E. E. Garcia* und *R. I. Fryer*, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 219 (1974).
- ²⁵) *R. Lohmar* und *W. Steglich*, *Angew. Chem.* **90**, 493 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 450 (1978).
- ²⁶) Bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, die Lösungsmittelmenge zu verringern.

[109/78]