

Diastereoselektive Addition von Benzolsulfonylchlorid an 1-Acryloylprolinester

Franz Effenberger* und Heinz Isak²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 26. September 1988

Keywords: Amino acids / Diastereoselective addition / 1-Acryloylproline esters

Die 1-Acryloylprolinester (*S*)-**3** werden durch *N*-Acylierung der Prolinester (*S*)-**1** mit Acryloylchlorid (**2**) in guten Ausbeuten hergestellt; sie addieren Benzolsulfonylchlorid (**6**) bei -95°C in Dichlormethan mit hoher Diastereoselektivität zu 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinestern (*2S,2'R/2S,2'S*)-**7**, die mittels MPLC getrennt werden. Die Diastereoselektivität der Addition hängt vom Konformerenverhältnis $3'/3''$ der Edukte (*S*)-**3** ab. Der Beweis der Konfiguration an C-2' der als Hauptprodukte anfallenden Diastereomeren (*2S,2'S*)-**7** wird durch eine unabhängige Synthese erbracht. Die Diastereoselektivität der Addition von **6** an (*S*)-**3** wird über eine Komplexbildung des Phenylsulfonylkations mit der Prolinestergruppe und eine sich anschließende elektrophile Reaktion zu einer Thiurium-Zwischenstufe **B** mit (*2S,2'R*)-Konfiguration gedeutet; das (*2S,2'S*)-diastereomere Additionsprodukt **7** entsteht dann durch nucleophilen Angriff des Chlorids an C-2' unter Ringöffnung.

Amino Acids, 14¹⁾. — Diastereoselective Addition of Benzenesulfonyl Chloride to 1-Acryloylproline Esters

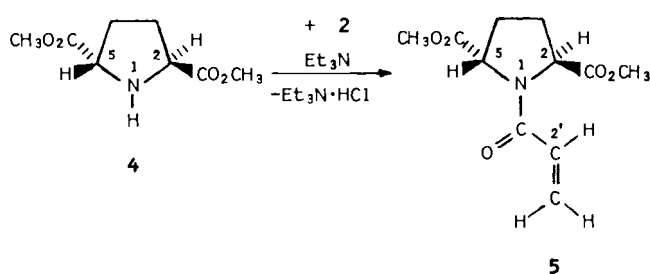
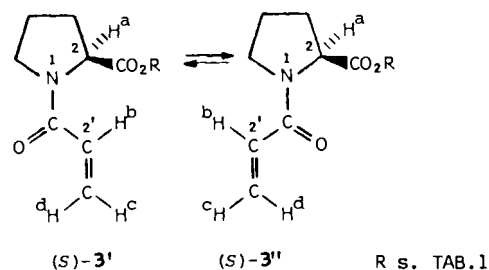
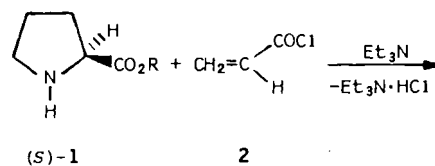
(*S*)-Proline esters (*S*)-**1** react with acryloyl chloride (**2**) to give 1-acryloylproline esters (*S*)-**3** in good yields. Addition of benzenesulfonyl chloride (**6**) to (*S*)-**3** at -95°C in dichloromethane results in 1-[2-chloro-3-(phenylthio)propionyl]proline esters (*2S,2'R/2S,2'S*)-**7**. The diastereoselectivity of the addition depends on the conformer ratio $3'/3''$ of the starting material (*S*)-**3**. The diastereomers are separated by MPLC. Configuration at C-2' of the resulting main products (*2S,2'S*)-**7** was proved by independent synthesis. The diastereoselectivity of the addition of **6** to (*S*)-**3** is interpreted to result from formation of a complex of the benzenesulfonyl cation with the proline ester group and subsequent electrophilic addition to a thiurium intermediate **B** with (*2S,2'R*) configuration; the (*2S,2'S*) diastereomeric adduct **7** then results from nucleophilic attack of chloride at C-2' under ring opening.

Die Addition von Sulfonylchloriden an 2-Alkensäureester führt unter bestimmten Bedingungen vorzugsweise zu 2-Chlor-3-thioalkensäureestern, die sich mit Natriumazid in die entsprechenden 2-Azidoverbindungen überführen und anschließend zu *S*-substituierten DL-Cysteinen hydrieren lassen; über alle Stufen werden dabei Ausbeuten um 70% erreicht³⁾. Benzolsulfonylchlorid kann an optisch aktive Acrylsäure-bornylester mit zum Teil sehr hoher Diastereoselektivität addiert werden⁴⁾. Da jedoch die für eine hohe optische Induktion geeigneten Hydroxybornan-Derivate⁵⁾ nicht leicht zugänglich sind, haben wir jetzt die Möglichkeiten einer stereoselektiven Addition von Benzolsulfonylchlorid an die leichter zugänglichen, für die Gewinnung optisch aktiver α -substituierter Carbonsäure-Derivate schon früher mit Erfolg eingesetzten 1-Acryloylproline untersucht⁶⁾.

Darstellung der chiralen Ausgangsverbindungen

Bei vergleichenden Untersuchungen zur optisch induzierten Addition von Sulfonylchloriden an 1-Acryloylprolin-Derivate haben sich die Prolinester als deutlich wirkungsvoller erwiesen als Prolinamide oder Prolinol-Derivate²⁾, so daß in der vorliegenden Arbeit nur über Umsetzungen von Benzolsulfonylchlorid mit 1-Acryloylprolinestern berichtet wird.

Die *N*-Acylierung der Prolinester (*S*)-**1a** – **e** mit Acrylsäurechlorid (**2**) in Dichlormethan bei 0°C bis Raumtemperatur führt in Gegenwart von Triethylamin in guten Ausbeuten zu den 1-Acryloylprolinestern (*S*)-**3**, die infolge der durch die Amidmesomerie bedingten Einschränkung der Rotation um die N–COR-Bindung in Form der beiden Konformeren $3'/3''$ vorliegen. Die ¹H-NMR-Signale von H^{a–d} der beiden



Konformeren erscheinen bei verschiedenem Feld, so daß die Konformerenanteile bestimmt werden können (Tab. 1, 4), ohne daß zunächst eine eindeutige Zuordnung zur *syn*- ($3'$) bzw. *anti*-Form ($3''$) möglich ist. Eine Abhängigkeit der beiden Konformerenanteile von Lösungsmittel oder Temperatur wurde nicht gefunden, lediglich in D_2O/DCI änderte sich das Konformerenverhältnis in starkem Maße (s. Exp. Teil).

Die in den Formelschemata wiedergegebene cisoide Struktur der Acryloyl-Gruppe für beide Konformeren haben wir gewählt, weil bei Acrylsäureamiden die cisoide gegenüber der transoiden Form begünstigt ist⁷⁾. Auch Röntgenstrukturdaten^{8a)} und quantenmechanische Berechnungen^{8b)} belegen, daß das konjugierte vinyloge Amid-System *syn*planar vorliegt, da ein Herausdrehen aus der Ebene um nur wenige Grade bereits einen relativ hohen Energieaufwand erfordert.

Nachdem eine unterschiedliche optische Induktion der Sulfonylchlorid-Addition bei den Konformeren $3'$ und $3''$ zu erwarten war, haben wir unter vergleichbaren Bedingungen aus *trans*-2,5-Bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin (**4**) und 2 *trans*-1-Acryloyl-2,5-bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin (**5**) hergestellt, da dieses auch im Falle einer Rotation um die N-CO-Bindung nur in einer mit $3'$ vergleichbaren Konformation vorliegen kann.

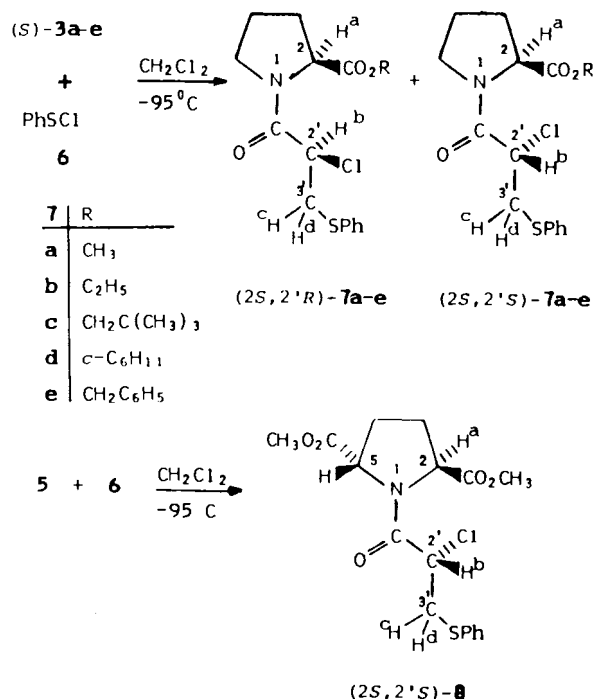
Tab. 1. *N*-Acylierung von Prolinestern **1** mit Acryloylchlorid (**2**) zu 1-Acryloylprolinestern **3**

1	R	Produkte		
		3 (%)	$[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$, CHCl ₃)	3':3'' ^{a)}
(<i>S</i>)- 1a	CH ₃	(<i>S</i>)- 3a (80)	-110	4.5:1
(<i>R</i>)- 1a	CH ₃	(<i>R</i>)- 3a (76)	+110	
(<i>S</i>)- 1b	C ₂ H ₅	(<i>S</i>)- 3b (81)	-102	3.2:1
(<i>S</i>)- 1c	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(<i>S</i>)- 3c (86)	-89	3.0:1
(<i>S</i>)- 1d	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	(<i>S</i>)- 3d (71)	-93	2.8:1
(<i>S</i>)- 1e	CH ₂ C ₆ H ₅	(<i>S</i>)- 3e (91)	-72	3.0:1

^{a)} Zusammensetzung der Konformeren $3'/3''$ ¹H-NMR-spektroskopisch (300 MHz) bestimmt.

Addition von Benzolsulfonylchlorid (**6**) an die 1-Acryloylprolinester **3** bzw. **5**

Im Gegensatz zur Addition von **6** an Acrylsäureester^{3,4)} erfolgt die Addition von **6** an die 1-Acryloylprolinester (*S*)-**3** regioselektiv ausschließlich unter Bildung der 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinester **7**. Die bei 25°C in Dichlormethan durchgeführte Addition zeigte keine merkliche Diastereoselektivität. Umsetzungen der Methyl- [(*S*)-**3a**] bzw. Benzylester [(*S*)-**3e**] ergaben unter diesen Bedingungen jeweils racemische Gemische der entsprechenden Diastereomere (2*S*,2'*R*)-**7a,e** und (2*S*,2'*S*)-**7a,e** (ds = 0%). Die Absenkung der Reaktionstemperatur führte dann – wie bei der Addition von **6** an Propensäureester der Borneole⁴⁾ – zu einer ausgeprägten Zunahme der Diastereoselektivität. So erhielten wir bei -95°C in Dichlormethan unter Feuchtigkeitsausschluß die in Tab. 2 aufgeführten Diastereomergemische, die sich mittels MPLC trennen ließen.



Tab. 2. Addition von Benzolsulfonylchlorid (**6**) an 1-Acryloylprolinester **3** zu diastereomeren 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinestern **7**

(S)-3	7 (%)	Produkte	
		Diastereomerenverhältnis ^{a)}	Diastereoselektivität ds (%)
a) Bei Raumtemperatur:			
(<i>S</i>)- 3a	7a (63)	-	0
(<i>S</i>)- 3e	7e (80)	-	0
b) Bei -95°C:			
		(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>):	
		(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>):	
(<i>S</i>)- 3a	7a (26)	28:72	44
(<i>S</i>)- 3b	7b (71)	35:65	30
(<i>S</i>)- 3c	7c (76)	40:60	20
(<i>S</i>)- 3d	7d (74)	46:54	8
(<i>S</i>)- 3e	7e (69)	37:63	26
		(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>):	
		(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>):	
(<i>R</i>)- 3a	7a (70)	28:72	44

^{a)} Nach Trennung mittels MPLC und ¹H-NMR-spektroskopischem Nachweis der Diastereomeren.

Tab. 2 ist zu entnehmen, daß die Diastereoselektivität mit zunehmender Raumerfüllung der Estergruppe R abnimmt, wobei eine Korrelation der optischen Induktion mit dem Konformerenverhältnis der eingesetzten 1-Acryloylprolinester $3'/3''$ (s. Tab. 1) zu beobachten ist; je größer das Verhältnis $3'/3''$ ist, desto größer ist die Diastereoselektivität der Addition.

Umsetzungen mit den entsprechenden (*R*)-Enantiomeren von **3** zeigen bezüglich der Stereoselektivität der Reaktion ein analoges Verhalten, wie die Addition von **6** an (*R*)-**3a** beweist.

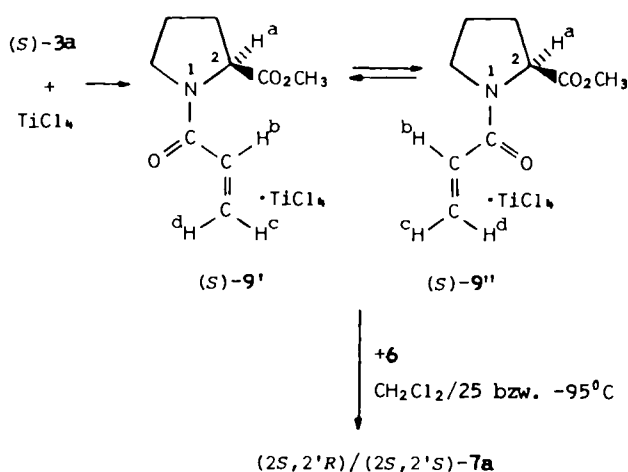
Die Addition von **6** an das *N*-Acryloylpyrrolidin-Derivat **5** führte zu nur einem Diastereomer, dem (2*S*,2'*S*)-**8**, mit hoher Diastereomerenausbeute (ds > 95%). Mit diesem Be-

fund liegt eine experimentelle Bestätigung vor für die vorstehend diskutierte Abhängigkeit der optischen Induktion vom Konformerenverhältnis $3'/3''$ der eingesetzten Edukte bei der Addition von **6** an die 1-Acryloylprolinester (*S*)-**3**.

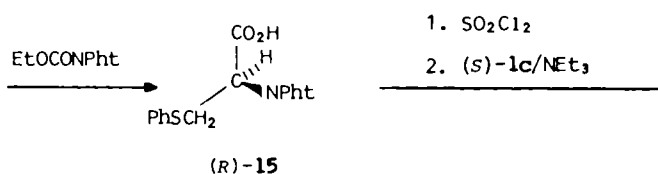
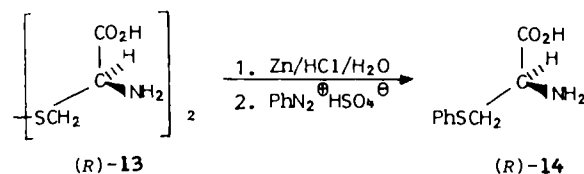
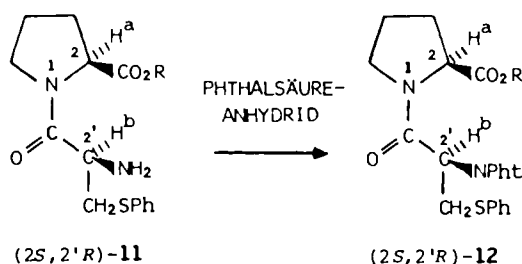
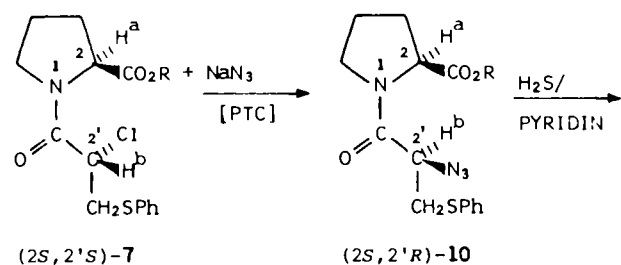
Legt man heutige Maßstäbe zugrunde, so sind die bei der Addition von **6** an (*S*)-**3** erzielten optischen Ausbeuten nicht befriedigend. Wir haben daher versucht, die Verbindungen (*S*)-**3** mit Titan-tetrachlorid zu komplexieren, um damit eine stärkere Struktur-Fixierung zu erreichen.

Helmchen et al.⁹⁾ konnten erstmals einen $TiCl_4$ -Komplex von (*S*)-Acryloylmilchsäure-ethylester darstellen, dessen räumlichen Aufbau mittels Röntgenstrukturanalyse als siebengliedrigen Ring nachweisen und ihn erfolgreich für diastereoselektive Diels-Alder-Reaktionen einsetzen.

Wir erhielten bei der Umsetzung des Methylresters (*S*)-**3a** mit $TiCl_4$ in Diethylether bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsschluß einen feinkristallinen gelben Niederschlag, in dem sich zwei Konfigurationsisomere $9'/9''$ 1H -NMR-spektroskopisch nachweisen ließen (exp. Teil). Eine Änderung des Lösungsmittels (Dichlormethan, Hexan, Dioxan, Diethylether) oder der Reaktionstemperatur (-95 bis $+100$ C) veränderte die Produktbildung bei der Komplexbildung in keiner Weise. Interessanterweise beobachteten wir bei analogen Umsetzungen mit dem Benzylester (*S*)-**3e** keinerlei Komplexbildung. Die Umsetzungen des $TiCl_4$ -Komplexes (*S*)-**9** mit **6** in Dichlormethan ergaben sowohl bei -95 als auch bei 25 C nach MPLC die beiden Diastereomere (*2S,2'R*)-**7a** und (*2S,2'S*)-**7a** im Verhältnis 20:80, d. h. die optische Ausbeute (ds 60%) ist gegenüber der bei der Addition von **6** an die nicht komplexierte Verbindung (*S*)-**3a** (ds = 44%, s. Tab. 2) zwar nur wenig erhöht, bleibt jedoch auch bei deutlicher höherer Temperatur unverändert.



diffraction nicht möglich. Die Konfigurationsbestimmung über die im Prinzip zwar mögliche Kernresonanzspektroskopie¹⁰⁾ erschien uns wegen der vielen Konformerengleichgewichte wenig aussichtsreich, so daß wir den Strukturbe- weis über die nachstehend aufgeführte unabhängige che- mische Synthese erbrachten. Hierzu haben wir einmal das Diastereomer mit der postulierten Struktur (*2S,2'S*)-**7c** mit Natriumazid unter Phasen-Transfer-Katalyse umgesetzt, wobei unter Konfigurationsumkehr am C-2'-Atom die Azido-Verbindung (*2S,2'R*)-**10** entsteht. Deren Hydrierung mit Schwefelwasserstoff/Pyridin führt zur Aminoverbindung (*2S,2'R*)-**11**, die mit Phthalsäureanhydrid in die Phthalimido- verbindung (*2S,2'R*)-**12** übergeführt wurde. Zum anderen stellten wir ausgehend von *R*-Cystin [(*R*)-**13**] durch reduktive Spaltung und anschließende Umsetzung mit Benzoldia- zonium-hydrogensulfat¹¹⁾ (*R*)-*S*-Phenylcystein [(*R*)-**14**] dar, das mit *N*-(Ethoxycarbonyl)phthalimid zu dem *N*-geschütz- ten *S*-Phenyl-*N*-phthaloylcystein [(*R*)-**15**] umgesetzt wurde. Dieses wurde mit Thionylchlorid in das entsprechende Säure- chlorid übergeführt, dessen in-situ-Umsetzung mit (*S*)-



Konfigurationsbeweis für die Additionsprodukte **7**

Für den Strukturbe- weis der Additionsprodukte **7** haben wir das bei der Addition von **6** an 1-Acryloylprolin-(2,2-dimethylpropyl)ester [(*S*)-**3c**] als Hauptprodukt anfallende Diastereomer ausgewählt, dem wir zunächst aus Modell- betrachtungen die Konfiguration (*2S,2'S*)-**7c** zugeordnet haben. Da die Additionsprodukte in der Regel schlecht kristallisieren, war eine Strukturermittlung mittels Röntgen-

$R = CH_2C(CH_3)_3$
Pht = PHTHALOYL

Prolin-(2,2-dimethylpropyl)ester [(*S*)-1c] in Gegenwart von Triethylamin zu dem nach ¹H-NMR- und Massen-Spektren sowie nach MPLC-Retentionszeiten identischen Dipeptid (2*S*,2'*R*)-12 führte. Damit ist der Beweis für die postulierte (2*S*,2'*S*)-Konfiguration des als Hauptprodukt anfallenden 7c-Diastereomers erbracht.

Nachdem die von uns hergestellten Additionsprodukte 7a–e bezüglich ihrer Drehwerte, ihres Retentionsverhaltens bei der Aufarbeitung mittels MPLC und ihrer spektroskopischen Daten – abgesehen von kleinen strukturell bedingten Abweichungen – untereinander vergleichbar sind, haben wir aufgrund des vorstehenden Strukturbeweises für das Diastereomer (2*S*,2'*S*)-7c die Konfigurationszuordnung auch für alle übrigen Additionsprodukte vorgenommen.

Mechanismus der Addition von Benzolsulfonylchlorid (6) an 1-Acryloylprolinester (S)-3

Die eindeutig nachgewiesene (*S*)-Konfiguration an C-2' der bevorzugt gebildeten Additionsprodukte 7 setzt voraus, daß ein elektrophiler Angriff von 6 von derjenigen Seite her erfolgen muß, an der sich auch die Estergruppe des Prolins befindet. Von Sulfonylhalogeniden ist bekannt, daß sie in Gegenwart von Verbindungen mit Donorgruppen dissoziieren, wobei z. B. Zwischenstufen des Typs A entstehen können, die ihrerseits gute Schwefelelektrophile¹² sind. Nimmt man nun die Bildung von A an, so müßte im nächsten Schritt die Thiiranium-Zwischenstufe B^{3,4,13} mit (2*S*,2'*R*)-Konfiguration entstehen und anschließend durch nucleophilen Angriff des Chlorids an C-2' Ringöffnung unter Bildung des (2*S*,2'*S*)-konfigurierten Additionsproduktes eintreten. Für diese Reaktionsweise von Sulfonylchloriden mit π -Bindungen gibt es viele Literaturhinweise^{13,14}. Daß diese Ringöffnung durch das Chlorid praktisch nur von der Unterseite her an C-2' und nicht auch an C-3' erfolgt, hängt mit der Begünstigung an C-2' durch die benachbarte Carbonyl-

gruppe dieser nach einem S_N2-Mechanismus ablaufenden Reaktion zusammen. Für die optische Induktion bei der beschriebenen Addition ist die räumliche Lage der Kohlenstoff-Doppelbindung des Acryloyl-Restes zum Chiralitätszentrum des Prolins entscheidend. Bei der retrosynthetischen Betrachtung läßt sich daher die Bildung der diastereomeren Hauptprodukte 7 mit (2*S*,2'*S*)-Konfiguration aus den *syn*-konformerem cisoiden 1-Acryloylprolinestern (*S*)-3' herleiten. Diese Deutung ist in voller Übereinstimmung mit den Befunden der optischen Induktion und deren Interpretation bei der Halogenierung von 1-Acryloylprolin-Derivaten⁶. Wir schlagen daher als Deutung unserer experimentellen Befunde für die diastereoselektive Addition von Sulfonylchloriden an *N*-Acryloylprolinester den über A, B verlaufenden Mechanismus vor.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Präparative Säulenchromatographie: Säulen verschiedener Größe gepackt mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de Haen). – ¹H-NMR-Spektren: Geräte Varian T 60 (60 MHz) und EM 360 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), HX 90 (90 MHz) und CXP 300 (300 MHz); δ (ppm) bezogen auf TMS als int. Standard. – EI-Massenspektren: Massenspektrometer Mat 711 (Fa. Varian). – Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter 241.

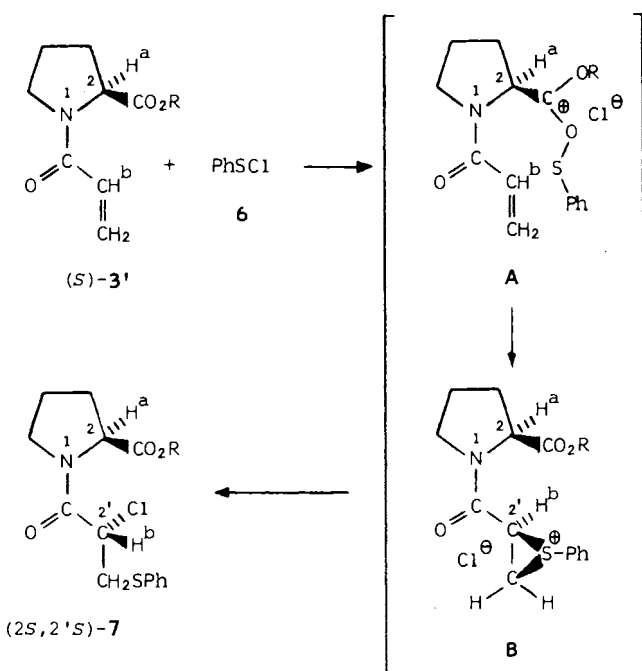
1-Acryloylprolinester (S)-3

Allgemeines: Man tropft zu der Lösung des Prolinesters (*S*)-1 in absol. Dichlormethan bei 0°C innerhalb 15–20 min Acryloylchlorid (2) und nach ca. 30 min Triethylamin, rührt 12 h bei Raumtemp., fällt Triethylammoniumchlorid durch Zugabe von Diäthylether aus und filtriert es ab. Das Filtrat wird i. Wasserstrahlvak. bei Raumtemp. eingeeengt und das zurückbleibende ölige Produkt über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Petrolether (2:8) chromatogra-

Tab. 3. 1-Acryloylprolinester 3^{a)}

(<i>S</i>)-1 g (mmol)	2a g (mmol)	CH ₂ Cl ₂ ml	(<i>S</i>)-3 (Ausb. g)	Summen- formel (Molmasse)
(<i>S</i>)-1a	5.0	50	(<i>S</i>)-3a	C ₉ H ₁₃ NO ₃
6.5 (50.3)	(55.2)		(7.35)	(183.2)
(<i>R</i>)-1a	1.1	12	(<i>R</i>)-3a	
1.5 (11.6)	(12.8)		(1.60)	
(<i>S</i>)-1b	2.0	25	(<i>S</i>)-3b	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃
3.1 (19.9)	(22.0)		(3.40)	(211.2)
(<i>S</i>)-1c	2.0	20	(<i>S</i>)-3c	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃
2.0 (10.7)			(2.20)	(239.3)
(<i>S</i>)-1d	2.7	25	(<i>S</i>)-3d	C ₁₄ H ₂₁ NO ₃
4.5 (11.0)	(29.8)		(4.05)	(251.3)
(<i>S</i>)-1e	1.0	10	(<i>S</i>)-3e	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃
1.2 (5.8)	(11.0)		(1.38)	(259.3)
Analyse Ber. (Gef.)				
	C	H	N	
(<i>S</i>)-3a	59.00 (58.23)	7.15 (6.97)	7.64 (7.64)	
(<i>S</i>)-3b	62.54 (62.77)	8.11 (8.40)	6.63 (6.92)	
(<i>S</i>)-3c	65.25 (65.45)	8.85 (8.78)	5.85 (5.92)	
(<i>S</i>)-3d	66.91 (66.66)	8.42 (8.37)	5.57 (5.51)	
(<i>S</i>)-3e	69.48 (69.21)	6.61 (6.50)	5.40 (5.37)	

^{a)} Drehwerte, Ausb. in % und Zusammensetzung der Konformeren 3'/3'' s. Tab. 1.



Tab. 4. ¹H-NMR-spektroskopische Daten (300 MHz) der konformereren 1-Acryloylprolinester (S)-3'/(S)-3'' (in CDCl₃). δ(ppm), J [Hz]

(S)-3' / (S)-3''	CH ₂ CH ₂ (m, 4H)	NCH ₂ (m, 2H)	OR				
-3'a/-3''a	1.91-2.29	3.59-3.80	3.75 (s, 3H, CH ₃) 3.74 (s, 3H, CH ₃)				
-3'b/-3''b	1.91-2.30	3.60-3.80	0.94 (t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1.67 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃) 3.75 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃)				
-3'c/-3''c	1.96-2.28	3.59-3.88	0.94 (s, 9H, CH ₂ C(CH ₃) ₃) 3.59-3.88 (m, 2H, CH ₂ C(CH ₃) ₃)				
-3'd/-3''d	1.21-2.34	3.58-3.79	1.21-2.34 (m, 10H, CH(CH ₂) ₅) 4.81-4.86 (m, 1H, CH(CH ₂) ₅)				
-3'e/-3''e	1.89-2.24	3.56-3.77	7.00-7.50 (m, 5H, CH ₂ C ₆ H ₅) 5.18 (dd, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅)				
	H ^a	H ^b (dd)	H ^c (dd)	H ^d (dd)	J _{b,c}	J _{b,d}	J _{c,d}
-3'a/-3''a	4.55 (dd)	6.49	5.71	6.39	9.6	-16.8	2.7
	4.51-4.54 (m)	6.52	5.66	6.26	10.1	-16.6	2.3
-3'b/-3''b	4.11 (dd)	6.49	5.79	6.38	9.7	-16.9	2.6
	4.07-4.09 (m)	6.52	5.65	6.27	9.9	-16.6	2.5
-3'c/-3''c	4.60 (dd)	6.38	5.71	6.49	9.8	-16.8	2.6
	4.56 (dd)	6.50	5.66	6.30	9.7	-16.8	2.6
-3'd/-3''d	4.53-4.56 (m)	6.38	5.70	6.49	9.8	-16.8	2.6
	4.50-4.53 (m)	6.23	5.57	6.51	9.3	-16.8	2.2
-3'e/-3''e	4.55-4.60 (m)	6.40	5.71	6.48	9.4	-16.8	3.0
	4.45-4.50 (m)	6.27	5.66	6.49	9.8	-16.7	2.5

phiert. Die Produkte (S)-3 werden mit einigen Kristallen Hydrochinon aufbewahrt, um eine Polymerisation zu verhindern.

Bestimmung der Konformeranteile in (S)-3a in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Temperatur: ¹H-NMR-spektroskopisch (300 MHz) wurden mittels der Integralverhältnisse der H^a-Protonensignale in CD₂Cl₂ bei jeweils 25, -30, -70, -80 und -90°C sowie in CDCl₃ und [D₆]DMSO bei jeweils 25°C die Anteile 4.5:1 und in D₂O/DCI bei 25°C 2:1 ermittelt.

trans-1-Acryloyl-2,5-pyrrolidindicarbonsäure-dimethylester (5): 80.0 g (0.29 mol) 1-Benzyl-2,5-pyrrolidindicarbonsäure-dimethylester¹⁵⁾ werden in einer Lösung von 2.0 g (0.09 mol) Natrium in 150 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von Methanol werden bei 140°C/10⁻³ Torr 5.0 g (6%) *trans*-1-Benzyl-2,5-pyrrolidindicarbonsäure-dimethylester abdestilliert [¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.80-2.00 und 2.20-2.40 [2 m, 4H, (CH₂)₂], 3.61 (s, 6H, 2 CH₃O), 3.80-3.89 (m, 2H, 2 CH), 3.95 (dd, 2H, CH₂Ph), 7.17-7.33 (m, 5H, Ph)] und nach Lit.¹⁶⁾ mit 1.0 g 10proz. Pd/C in 40 ml Methanol hydriert. Ausb. 1.51 g (45%) *trans*-2,5-Pyrrolidindicarbonsäure-dimethylester (4). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.80 bis 2.00 und 2.20-2.40 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.80 und 3.89 (m, 2H, 2 CH), 3.61 (2 s, 6H, 2 CH₃O).

0.85 g (4.5 mmol) 4 werden wie bei der Darstellung von (S)-3 beschrieben mit 0.61 g (6.8 mmol) 2 in 25 ml Aceton in Gegenwart von 1.0 g (10.0 mmol) Triethylamin acyliert. Ausb. 0.88 g (81%) 5. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.80-2.60 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.75 (2 s, 6H, 2 CH₃O), 4.55-4.75 (2 m, 2H^a), 5.72 (dd, 1H^b), 6.27 (dd, 1H^b), 6.42 (dd, 1H^b).

C₁₁H₁₅NO₅ (241.2) Ber. C 54.77 H 6.27 N 5.80
Gef. C 54.74 H 6.35 N 5.57

Diastereomere 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinester 7. Allgemeines

a) Man tropft unter Rühren zu der Lösung von (S)-3 in Dichlormethan bei 25°C unter Feuchtigkeitsausschluß Benzolsulfenylchlorid (6), rührt nach, bis die rötliche Farbe von 6 verschwunden ist (ca. 1 h), gibt eine Lösung von Triethylamin in Diethylether zu, rührt 30 min, destilliert das Lösungsmittel ab und chromatogra-

phiert das zurückbleibende Rohprodukt über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:2).

b) Man tropft 6 unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zu der Lösung von (S)-3 in Dichlormethan bei -95°C, rührt 1 h bei -95°C, läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmen und rührt 1 h. Nach Abdestillieren von Dichlormethan gibt man eine Lösung von Triethylamin in Diethylether zu, filtriert vom ausgefallenen Niederschlag an Triethylammoniumchlorid ab, engt das Filtrat ein und trennt das zurückbleibende Diastereomergemisch mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (9:1).

Tab. 5. 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinester 7 (zu Tab. 2)

3	6	CH ₂ Cl ₂	NET ₃ (mg)	7	(2S,2'R)	(2S,2'S)
mg (mmol)	mg (mmol)	ml	Et ₂ O [ml]	Ausb. mg ^{a)}	([α] _D ²⁰)	([α] _D ²⁰) ^{b)}
a) Bei Raumtemperatur:						
(S)-3a	159	2	(0.15)	7a	-	-
183(1.0)	(1.1)		[2]	(205)		
(S)-3e	160	5	(0.25)	7e	-	-
260(1.0)	(1.1)		[5]	(323)		
b) Bei -95°C:						
(S)-3a	318	10	(0.5)	7a	48	121
366(2.0)	(2.2)		[20]	(169)	(-3)	(-117)
(S)-3b	160	2	(0.16)	7b	87	163
211(1.0)	(1.1)		[20]	(251)	(-17)	(-116)
(S)-3c	160	2	(0.16)	7c	118	175.5
239(1.0)			[20]	(293)	(-14)	(-100)
(S)-3d	160	2	(0.16)	7d	133	154
251(1.0)			[20]	(287)	(-9)	(-13)
(S)-3e	160	5	(0.25)	7e	102	174
260(1.0)			[5]	(277)	(-9)	(-103)
(R)-3a	160	2	(0.16)	7a	65	163
183(1.0)			[20]	(228)	(+4)	(+116)
	Summenformel (Molmasse)	MS(70eV): m/z (%)				
(S)-3a	C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₃ S	327(23) [M ⁺], 292(33), 291(27), 268(13), 232(26), 70(100)				
(S)-3b	C ₁₇ H ₂₂ ClNO ₃ S	355(4) [M ⁺], 320(31), 319(22), 246(24), 232(42), 163(100)				
(S)-3c	C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₃ S	383(7) [M ⁺], 348(19), 347(18), 274(14), 268(14), 232(34), 70(100)				
(S)-3d	C ₂₀ H ₂₈ ClNO ₃ S	395(3) [M ⁺], 361(5), 360(18), 359(21), 286(13), 232(61), 163(75), 70(100)				
(S)-3e	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₃ S	403(5) [M ⁺], 368(10), 367(14), 232(19), 163(34), 124(27), 70(100)				

^{a)} Ausb. in % s. Tab. 2. - ^{b)} c = 1, CHCl₃.

trans-1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]-2,5-pyrrolidindicarbonsäure-dimethylester [(2S,2'S)-8]: Aus 241.2 mg (1.0 mmol) 5 in 10 ml Dichlormethan und 160.0 mg (1.1 mmol) 6 wie vorstehend unter b) beschrieben, jedoch wird nach Abdestillieren von Dichlormethan sofort mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) aufgearbeitet, Ausb. 293 mg (76%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.99-2.48 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.31 (dd, ²J_{c,d} = -14.2, ³J_{b,c} = 5.2 Hz, 1H, H^d), 3.47 und 3.74 (2 s, 6H, 2 CH₃O), 3.69 (dd, ³J_{b,c} = 8.9 Hz, 1H, H^c), 4.16 (dd, 1H, H^b), 4.70 (2 d, 2H, H^a), 7.18-7.38 (m, 5H, Ph). - MS (70 eV): C₁₇H₂₀ClNO₃S (385.9), m/z (%) = 385(5) [M⁺], 349(20), 290(26), 276(15), 188(18), 163(100), 135(10), 128(79), 109(23). Eine Probe des Produkts wurde wie vorstehend mit Triethylamin in Diethylether behandelt und mittels MPLC aufgearbeitet: kein verändertes Produktspektrum.

1-Acryloylprolin-methylester-Titanatetrachlorid-Komplex [(S)-9]: Zu der Lösung von (S)-3a im angegebenen Lösungsmittel wird bei der angegebenen Temperatur unter absolutem Feuchtigkeitsausschluß Titanatetrachlorid getropft (exotherme Reaktion), anschlie-

Tab. 6. ¹H-NMR-spektroskopische Daten (300 MHz) der diastereomeren 1-[2-Chlor-3-(phenylthio)propionyl]prolinester **7** (in CDCl₃). δ (ppm), *J* [Hz]

7	CH ₂ CH ₂ (m, 4H)	NCH ₂ (m, 2H)	OR				
-2' <i>R</i>)- 7a	1.91- 2.27 ^a)	3.30- 3.70	3.76 (s, 3H, CH ₃)				
-2' <i>S</i>)- 7a		3.31- 3.80	3.73 (s, 3H, CH ₃)				
-2' <i>R</i>)- 7b	1.97- 2.27	3.30- 3.88	0.93 (t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1.49-1.73 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃) ^a) 4.19 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃)				
-2' <i>S</i>)- 7b	1.95- 2.26	3.31- 3.37	0.89 (t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃) 4.20 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃)				
-2' <i>R</i>)- 7c	1.94- 2.28	3.30- 3.88	0.95 (s, 9H, CH ₂ C(CH ₃) ₃) 3.61 (s, 2H, CH ₂ C(CH ₃) ₃) ^a)				
-2' <i>S</i>)- 7c	1.93- 2.25	3.28- 3.88	0.93 (s, 9H, CH ₂ C(CH ₃) ₃)				
-2' <i>R</i>)- 7d	1.90- 2.26 ^a)	3.31- 3.92	0.95-2.26 (m, 10H, CH(CH ₂) ₅)				
-2' <i>S</i>)- 7d		3.28- 3.80	0.90-2.26 (m, 10H, CH(CH ₂) ₅)				
-2' <i>R</i>)- 7e	1.92- 2.29	3.31- 3.73	5.19 (s, 2H, CH ₂ Ph) 7.20-7.55 (m, 5H, Ph)				
-2' <i>S</i>)- 7e	1.88- 2.26	3.30- 3.82	5.15 (dd, 2H, CH ₂ Ph) 7.16-7.51 (m, 5H, Ph)				
	H ^a (dd)	H ^b (dd)	H ^c (dd)	H ^d (dd)	Ph (m, 5H)	J _{b,c}	J _{b,d} ^b
-2' <i>R</i>)- 7a	4.57	4.32	3.61	3.33	7.23-7.56	5.4	9.1
-2' <i>S</i>)- 7a	4.51	4.35	3.67	3.33	7.20-7.46	3.5	10.0
-2' <i>R</i>)- 7b	4.51	4.33	3.62	3.33	7.23-7.34	5.5	9.0
-2' <i>S</i>)- 7b	4.61	4.35	3.70	3.32	7.18-7.40	4.5	10.0
-2' <i>R</i>)- 7c	4.58	4.34	3.62	3.34	7.22-7.56	5.7	8.7
-2' <i>S</i>)- 7c	4.56	4.36	3.66	3.32	7.20-7.34	4.6	9.9
-2' <i>R</i>)- 7d	4.52	4.34	3.63	3.33	7.23-7.57	5.4	9.0
-2' <i>S</i>)- 7d	4.50	4.35	3.71	3.33	7.24-7.40	4.5	10.0
-2' <i>R</i>)- 7e	4.61	4.31	3.60	3.32	7.20-7.55	5.5	9.0
-2' <i>S</i>)- 7e	4.58	4.36	3.70	3.32	7.16-7.51	4.5	10.0

^a) Dieselben Protonensignale für (2*S*,2'*R*)- und (2*S*,2'*S*)-**7**. — ^b) *J*_{c,d} jeweils -13.8 Hz.

End wird der gelbe feinkristalline Niederschlag von (*S*)-**9** abgefrittet, mit wenig Lösungsmittel gewaschen und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. (*S*)-**9**/*S*)-**9**^{''}: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.79-2.21 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.42-3.78 (m, 2H, NCH₂), 4.36 und 4.79 (jeweils q, 1H, H^a), 5.72 (q, ³*J*_{b,d} = -16.8 Hz, 1H, H^b) und 5.63 (q, ³*J*_{b,d} = -16.6 Hz, 1H, H^b), 6.14 (q, ³*J*_{b,c} = 10.3 Hz, 1H, H^c) und 6.12 (q, ³*J*_{b,c} = 10.2 Hz, 1H, H^c), 6.62 (q, ³*J*_{c,d} = 2.3 Hz, 1H, H^d) und 6.35 (q, ³*J*_{c,d} = 2.4 Hz, 1H, H^d).

C₉H₁₃Cl₄NO₃Ti (372.9) Ber. C 28.98 H 3.51 N 3.75
Gef. C 29.02 H 4.14 N 3.72

Tab. 7. (*S*)-1-Acryloylprolin-methylester-Titanatetrachlorid-Komplex [(*S*)-**9**]

(<i>S</i>)- 3a mg (mmol)	TiCl ₄ mg (mmol)	Lösungs- mittel (2ml)	Temp. °C	(<i>S</i>)- 9 ^a) Ausb. mg %
386 (2.1)	380 (2.0)	Dioxan	100	740 95
183 (1.0)	190 (1.0)	Ether	25	372 100
183	190	Hexan	25	370 99
386	380	Ether	-95	740 99

^a) Konfigurationsisomerenverhältnis (*S*)-**9**/*S*)-**9**^{''} jeweils 4:1.

Addition von Benzolsulfonylchlorid (**6**) an (*S*)-**9**: Man tropft zu der Lösung von 183 mg (1.0 mmol) (*S*)-**3a** in 2 ml Dichlormethan bei 25 bzw. -95°C unter absol. Feuchtigkeitsschluß 190 mg (1.0

mmol) Titanatetrachlorid und, nachdem der TiCl₄-Komplex ausgefallen ist, 15-20 ml Dichlormethan bis zur Lösung des Komplexes, rührt noch 1 h bei 25 bzw. -95°C, filtriert das Reaktionsgemisch über Kieselgel mit Dichlormethan, engt das Filtrat ein und trennt es mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (10:1.5). Ausb. a) 33.5 mg (2*S*,2'*R*)-**7a** + 155.5 mg (2*S*,2'*S*)-**7a** (zusammen 58%) (bei 25°C Reaktionstemp.) und b) 39.0 mg (2*S*,2'*R*)-**7a** + 150.5 mg (2*S*,2'*S*)-**7a** (zusammen 58%) (bei -95°C Reaktionstemp.). Diastereomerenverhältnis jeweils ≥ 20:80.

1-(*S*-Phenyl-*N*-phthaloylcysteinyl)prolin-2,2-(dimethylpropyl)-ester [(2*S*,2'*R*)-**12**]

a) Man gibt zu der Lösung von 92.2 mg (0.24 mmol) (2*S*,2'*S*)-**7c** in 5 ml Acetonitril 46.8 mg (0.72 mmol) Natriumazid und 10.0 mg Tricaprylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336), rührt 12 h bei 60°C Badtemp., chromatographiert das Reaktionsgemisch über Kieselgel mit Dichlormethan und reinigt es mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (10:15). Ausb. 73 mg (77%) 1-[2-Azido-3-(phenylthio)propionyl]prolin-2,2-(dimethylpropyl)ester [(2*S*,2'*R*)-**10**]. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.93 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.84-2.24 [m, 4H, (CH₂)₂], 3.24-3.87 (m, 5H, NCH₂ und H^b, H^c, H^d; H^{c,d} = CH₂S), 4.56-4.60 (m, 1H, H^a), 7.20-7.47 (m, 5H, Ph). — MS (70 eV): C₁₉H₂₆N₄O₃S (390.5), *m/z* = 390(2) [M⁺], 362(4), 349(22), 348(96), 278(19), 232(29), 186(27), 164(12), 163(100), 123(40), 70(57).

In die Lösung von 72.0 mg (0.18 mmol) (2*S*,2'*R*)-**10** in 2 ml Pyridin und 1 ml Wasser leitet man unter Rühren bei Raumtemp. 2 h lang Schwefelwasserstoff ein, engt ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Diethylether. Ausb. 40.0 mg (61%) 1-(*S*-Phenylcysteinyl)prolin-2,2-(dimethylpropyl)ester [(2*S*,2'*R*)-**11**], die in 2 ml Pyridin gelöst werden. Nach Versetzen mit 17.0 mg (0.11 mmol) sehr fein pulverisiertem Phthalsäureanhydrid wird bei 100°C Badtemp. 1 h gerührt. Nach Zugabe von 22.0 mg (0.11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid rührt man nochmals 1 h bei 90-100°C und reinigt dann das Reaktionsgemisch mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (10:3). Ausb. 5.0 mg (9%) (2*S*,2'*R*)-**12**. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.93 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.60 (dd, ³*J*_{b,d} = 10.4, ²*J*_{c,d} = -14.9 Hz, 1H, H^d), 3.95 (dd, ³*J*_{b,c} = 4.6 Hz, 1H, H^c; H^{c,d} = CH₂S), 4.50-4.55 (m, 1H, H^a), 5.06 (dd, 1H, H^b), 7.15-7.91 (m, 5H, Ph und 4H, Phthaloyl). — MS (70 eV): C₂₇H₃₀N₂O₅S (494.6), *m/z* = 494(17) [M⁺], 347(40), 232(100), 200(21), 163(85), 148(43), 135(31).

b) Aus (*R*)-Cystin [(*R*)-**13**] wurde nach Lit.^{11a)} (*R*)-*S*-Phenylcystein [(*R*)-**14**] dargestellt, Schmp. 185°C (Lit.^{11a)} 170-172°C), [α]_D²⁰ = +10 (1proz. Lösung in 0.1 N NaOH) [Lit.^{10a)} [α]_D²⁰ = +11 (1proz. Lösung in 0.1 N NaOH)]. — ¹H-NMR (DCl/D₂O, 60 MHz): δ = 3.60 (m, 2H, CH₂), 4.35 (m, 1H, CH), 7.35-7.75 (m, 5H, Ph). — Hiervon wurden 0.70 g (3.5 mmol) mit 0.90 g (4.1 mmol) *N*-(Ethoxycarbonyl)phthalimid¹⁷⁾ und 0.90 g (8.5 mmol) Natriumcarbonat zu (*R*)-*S*-Phenyl-*N*-phthaloylcystein [(*R*)-**15**] umgesetzt, Ausb. 0.69 g (60%). — ¹H-NMR (NaOD/D₂O, 60 MHz): δ = 3.30-3.90 (m, 3H, CH₂CH), 7.30-8.00 (m, 5H, Ph und 4H, Phthaloyl).

Zu der Lösung von 114.9 mg (0.35 mmol) (*R*)-**15** und 84.0 mg (0.62 mmol) Thionylchlorid in 5 ml Dioxan gibt man 1 Tropfen Dimethylformamid, erhitzt 1 h auf 80-90°C, läßt abkühlen, gibt 130.0 mg (0.70 mmol) (*S*)-Prolin-2,2-(dimethylpropyl)ester [(*S*)-**1c**] zu, erwärmt auf 70°C und tropft die Lösung von 100.0 mg (1.0 mmol) Triethylamin und 2 ml 1,4-Dioxan zu. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel mit Diethylether chromatographiert und mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) gereinigt. Ausb. 147 mg (85%) (2*S*,2'*R*)-**12**. ¹H-NMR und MS übereinstimmend mit der nach a) synthetisierten Verbindung.

CAS-Registry-Nummern

(S)-1a: 2577-48-2 / (R)-1a: 43041-12-9 / (S)-1b: 5817-26-5 / (S)-1c: 118335-64-1 / (S)-1d: 118335-65-2 / (S)-1e: 41324-66-7 / 2: 814-68-6 / (S)-3a: 86711-03-7 / (R)-3a: 118335-84-5 / (S)-3b: 118335-66-3 / (S)-3c: 118335-67-4 / (S)-3d: 118335-68-5 / (S)-3e: 117775-65-2 / 4: 111071-93-3 / 5: 118335-69-6 / 6: 931-59-9 / (2S,2'R)-7a: 118335-70-9 / (2S,2'S)-7a: 118335-71-0 / (2R,2'S)-7a: 118335-85-6 / (2R,2'R)-7a: 118335-86-7 / (2S,2'R)-7b: 118335-72-1 / (2S,2'S)-7b: 118335-73-2 / (2S,2'R)-7c: 118335-74-3 / (2S,2'S)-7c: 118335-75-4 / (2S,2'R)-7d: 118335-76-5 / (2S,2'S)-7d: 118335-77-6 / (2S,2'R)-7e: 118335-78-7 / (2S,2'S)-7e: 118335-79-8 / (2S,2'S)-8: 118335-80-1 / (S)-9: 118335-87-8 / (2S,2'R)-10: 118335-81-2 / (2S,2'R)-11: 118335-82-3 / (2S,2'R)-12: 118335-83-4 / (R)-13: 349-46-2 / (R)-14: 34317-61-8 / (R)-15: 72286-10-3 / $\text{PhN}^{\oplus}\text{HSO}_3^{\ominus}$: 36211-73-1 / EtOCO-NPh: 22509-74-6 / Phthalsäureanhydrid: 85-44-9 / 1-Benzyl-2,5-bispyrrolidincarbonsäure-dimethylester: 51483-87-5 / trans-1-Benzyl-2,5-bispyrrolidindicarbonsäure-dimethylester: 118396-01-3

¹⁾ 13. Mitteilung: F. Effenberger, G. Zoller, *Tetrahedron*, im Druck.

²⁾ H. Isak, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1987.

³⁾ F. Effenberger, Th. Beisswenger, F. Dannenhauer, *Chem. Ber.* **121** (1988) 2209.

⁴⁾ F. Effenberger, Th. Beisswenger, H. Isak, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 4335.

⁵⁾ ^{5a)} G. Helmchen, R. Schmierer, *Angew. Chem.* **93** (1981) 208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 205. — ^{5b)} G. Helmchen, B.

Bauer, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2191. — ^{5c)} W. Oppolzer, Ch. Chapuis, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5383.

⁶⁾ ^{6a)} S. Terashima, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1005. — ^{6b)} S.-s. Jew, S. Terashima, K. Koge, *Tetrahedron* **35** (1979) 2337, 2345. —

^{6c)} S. Terashima, M. Hayashi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 2733.

⁷⁾ G. Montaudo, V. Librando, S. Caccamsese, P. Maravigna, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 6365.

⁸⁾ ^{8a)} L. Leiserowitz, *Acta Cryst., Sect. B*, **32** (1976) 775. — ^{8b)} E. Wyn-Jones, R. A. Pethrick, *Top. Stereochem.* **5** (1970) 253.

⁹⁾ T. Poll, J. O. Metter, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **97** (1985) 116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 112.

¹⁰⁾ ^{10a)} G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1527. — ^{10b)} G. Helmchen, R. Schmierer, *Angew. Chem.* **88** (1976) 770; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 702.

¹¹⁾ ^{11a)} S. H. Zbarsky, L. Young, *J. Biol. Chem.* **151** (1943) 211. — ^{11b)} H. Isak, *Diplomarbeit*, Univ. Stuttgart, 1984.

¹²⁾ ^{12a)} F. Effenberger, W. Russ, *Chem. Ber.* **115** (1982) 3719. — ^{12b)} J. P. Marino in *Topics in Sulfur Chemistry* (A. Senning, Ed.) Bd. 1, S. 7ff, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1976.

¹³⁾ ^{13a)} W. A. Thaler, W. H. Mueller, P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 2069. — ^{13b)} W. H. Mueller, *Angew. Chem.* **81** (1969) 475; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8** (1969) 482.

¹⁴⁾ V. M. Csizmadia, G. H. Schmid, P. G. Mezey, I. G. Czizmadia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1019.

¹⁵⁾ S. W. Blackman, R. Baltzly, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 2750.

¹⁶⁾ G. Cignarella, G. Nathansohn, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 1500.

¹⁷⁾ G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **79** (1960) 688.

[258/88]