

Diastereoselektive Addition von Thiocarbonsäuren an 1-(Methacryloyl)prolin- und -prolinol-Derivate

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-(Methacryloyl)proline derivatives

Thiocarbonsäuren **6** addieren stereoselektiv mit hohen optischen Ausbeuten an 1-(Methacryloyl)-substituierte Prolin- und Prolinol-Derivate zu den 1-[3-(Acylthio)-2-methylpropionyl]prolin- und -prolinol-Derivaten **7,7'** und **9**. Durch Digerieren der Rohprodukte mit Diethylether werden die schwerer löslichen (2*S*,2'*R*)-Diastereomeren in optischen Ausbeuten $\geq 98\%$ erhalten, deren Konfiguration durch Acidolyse von (2*S*,2'*R*)-**7,7'** zu (*R*)-3-Mercapto-2-methylpropionsäure [(*R*)-**8**] bewiesen wurde. Die Stereoselektivität der Additionen wird über einen Siebenring mit intramolekularer H-Brücke als Zwischenstufe, an die Schwefelnucleophile bevorzugt unter Bildung der (2'*R*)-Konfiguration addieren, gedeutet.

Die Addition von Thioverbindungen an 1-(Methacryloyl)prolin-Derivate stellt einen einfachen Zugang zu einer Reihe pharmakologisch wirksamer 1-(3-Mercaptopropionyl)proline dar. Ondetti et al.^{3a)} stellten das als Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Inhibitor wichtige „Captopril“³⁾ [(2*S*,2'*S*)-1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)prolin] über die Acylierung von L-Prolin mit 3-(Acetylthio)-2-methylpropionylchlorid und anschließende Racematspaltung des anfallenden Diastereomerengemisches dar. Vasella et al.⁴⁾ erhielten bei der Synthese des „Captopril“-analogen (2*S*,2'*S*)-1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-5-oxoprolins durch Addition von Thioessigsäure an (2*S*)-1-(Methacryloyl)-5-oxoprolin-*tert*-butylester ein Diastereomerengemisch, das sie chromatographisch trennen und zum gewünschten, ebenfalls als ACE-Inhibitor wirksamen (2*S*,2'*S*)-Diastereomer aufarbeiten konnten. Schmidt et al.⁵⁾ beschreiben die Thiolat-katalysierte Addition von Methanthiol an *N*-(Benzyloxycarbonyl)dehydroalanyl-prolinamide mit hoher optischer Induktion und erklären dies über ein sterisch fixiertes stabilisiertes Carbanion als Zwischenstufe. Reaktionen von Prolin-Derivaten, die über anionische Zwischenstufen ablaufen und bei denen hohe optische Induktionen erzielt werden können, sind in großer Zahl bekannt⁶⁻⁸⁾.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Darstellung von Cysteinen^{1,9,10)} haben wir uns mit der stereoselektiven Addition von Sulfonylchloriden an optisch aktive Acrylsäure-bornylester und an 1-Acryloylprolinester beschäftigt, wobei wir z. T. hohe Diastereoselektivitäten bei der Addition erreichen konnten. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Möglichkeiten der stereoselektiven Addition von Thiocarbonsäuren an 1-(Methacryloyl)-substituierte Prolin- und Prolinol-Derivate, die für eine stereoselektive Darstellung von „Captopril“^{1,10)} interessant wären.

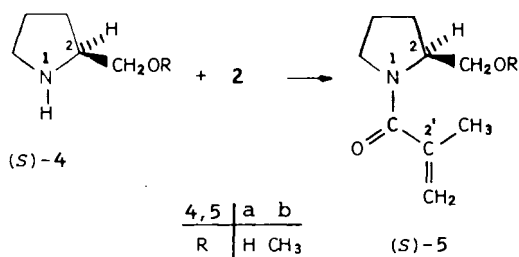
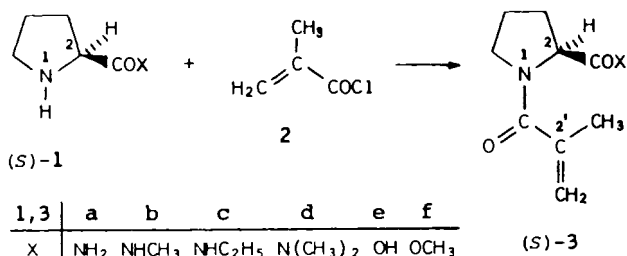
Amino Acids, 15¹⁾. — Diastereoselective Addition of Thiocarboxylic Acids to 1-(Methacryloyl)proline and -prolinol Derivatives

Thiocarboxylic acids **6** add to 1-(methacryloyl)-substituted proline and prolinol derivatives stereoselectively to give the 1-[3-(acylthio)-2-methylpropionyl]proline and -prolinol derivatives **7,7'** and **9**. The less soluble (2*S*,2'*R*)-diastereomers are obtained in optical yields $\geq 98\%$ by digestion of the crude products, the configuration of which was determined by acid hydrolysis of (2*S*,2'*R*)-**7,7'** to (*R*)-3-mercapto-2-methylpropionic acid [(*R*)-**8**]. The stereoselectivity of the additions may be explained by a seven-membered ring intermediate with an intramolecular H bridge, to which the S-nucleophiles add preferentially to give the compounds with the (2'*R*)-configuration.

Diastereoselektive Addition von Thiocarbonsäuren an (S)-1-(Methacryloyl)prolin-Derivate

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen (S)-**3** bzw. (S)-**5** erfolgte durch Acylierung der Proline (S)-**1** bzw. Prolinole (S)-**4** mit Methacryloylchlorid (**2**) unter den schon früher beschriebenen Bedingungen¹⁾.

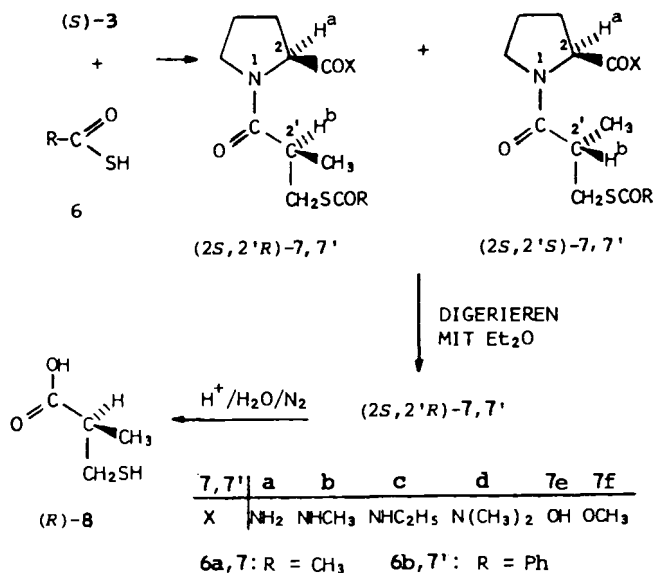
Die 1-(Methacryloyl)prolin-Derivate (S)-**3** addieren Thioessigsäure (**6a**) bzw. Thiobenzoessäure (**6b**) stereoselektiv in guten Ausbeuten zu 1-[3-(Acylthio)-2-methylpropionyl]pro-



Tab. 1. 1-Methacryloyl-substituierte Proline und Prolinole

(S)-	1-(Methacryloyl)-	[α] _D ²⁰ Ausb. (c=1, (%) CHCl ₃)	
-3a	-prolinamid	47	-151
-3b	-prolin- methylamid-	60	-120
-3c	-prolin- ethylamid	65	129
-3d	-prolin- dimethylamid	46	-43
-3e	-prolin	67	-119
-3f	-prolin- methylester	85	-74
-5a	-prolinol	66	-74
-5b	-prolinol- methylether	79	-63

linen (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7,7' (Tab. 2). Am Beispiel der Umsetzungen der 1-(Methacryloyl)prolinamide (S)-3a, b mit 6a, b konnten wir zeigen, daß aus den resultierenden Diastereomergemischen nach Digerieren mit Diethylether jeweils nur das als Hauptprodukt anfallende schwerer lösliche (2*S*,2'*R*)-Diastereomer mit >98% Reinheit zurückbleibt, dessen Konfiguration an C-2' durch saure hydrolytische Spaltung der Amidbindung^{8a)} sowie der Thioestergruppe zur



Tab. 2. (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolinamide 7a-d, -prolin (7e) und -prolin-methylester (7f) sowie 1-(3-Benzoylthio-2-methylpropionyl)prolinamide 7'a-d

-prolin-	ds (%) (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)/ (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)	Ausb. ^{a)} (%)
7a	90:10	83
7'a	88:12	84
7b	90:10	94
7'b	90:10	85
7c	84:16	83
7'c	87:13	87
7d	58:42	81
7'd	56:44	79
7e	50:50 ^{b)}	89
7f	67:33	85

^{a)} Präparative Ausbeuten. — ^{b)} Nach Veresterung des Diastereomergemisches 7e zu 7f.

bekanntem (*R*)-3-Mercapto-2-methylpropionsäure [(*R*)-8]¹¹⁾ bewiesen wurde.

Die in Tab. 2 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß die optische Induktion bei der Thiocarbonsäure-Addition an die Prolinamide (S)-3 von den *N*-unsubstituierten und *N*-methylsubstituierten Verbindungen (S)-3a, b über die *N*-Ethyl- [(S)-3c] zu den *N,N*-Dimethyl-substituierten Prolinamiden (S)-3d abnimmt, daß das bei der Umsetzung von Prolin [(S)-3e] mit 6a erhaltene Additionsprodukt 7e nach Veresterung zum Methylester 7f keinen Diastereomerenüberschuß mehr zeigt und daß das von Prolin-methylester [(S)-3f] ausgehend erhaltene Additionsprodukt (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7f eine nur mäßige optische Induktion von 33% aufweist.

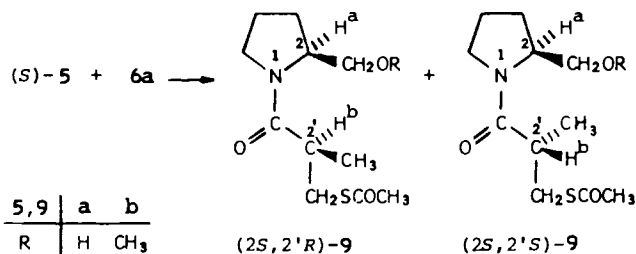
Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität der Thiocarbonsäure-Addition vom Lösungsmittel, der Reaktionstemperatur, der Edukt-Konzentration sowie der Basenkatalyse haben wir am Beispiel der Addition von 6a an (S)-3b untersucht (s. exp. Teil, Tab. 10). Es zeigte sich dabei eine ausgeprägte Abhängigkeit der Diastereomerenbildung vom Lösungsmittel. In dipolaren, aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid entstehen nur Racemate, in protischen Lösungsmitteln verläuft die Addition mit mäßiger, in nicht nucleophilen Lösungsmitteln wie Nitromethan oder Dichloralkanen dagegen mit guter optischer Induktion. Erhöhte Reaktionstemperaturen führten — wie erwartet — zu einer Verringerung der Diastereoselektivität. Umsetzungen von (S)-3b mit einem 5molaren Überschuß an 6a in Dichlormethan bei Raumtemperatur verliefen zwar bei großer Verdünnung mit einer größeren optischen Induktion, jedoch langsamer. Im Gegensatz zu den von Schmidt et al.⁵⁾ beschriebenen Ergebnissen wurde die Stereoselektivität der HS-Addition durch Zugabe von Base — in unserem Falle von Kaliumthioacetat — nicht beeinflusst.

Wir verwendeten daher für die weiteren Umsetzungen stets Dichlormethan als Lösungsmittel und arbeiteten i. a. mit einem 5molaren Überschuß an Thiocarbonsäure 6 bei Raumtemperatur ohne Zugabe von Base. Versuche, in Gegenwart von Palladiumchlorid die stärkere Fixierung einer Konformation des eingesetzten Prolin-Derivats (S)-3 zu bewirken und dadurch bei der Thioessigsäure-Addition eine noch stärkere Bevorzugung eines Diastereomers zu erreichen, verliefen negativ. Die Diastereoselektivität des bei der Addition von 6a an (S)-3b in Gegenwart von PdCl₂ erhaltenen Diastereomergemisches (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7b betrug nur noch 60:40 im Vergleich zu der des ohne PdCl₂ erhaltenen Diastereomergemisches von 90:10 (s. Tab. 2).

Diastereoselektive Addition von Thioessigsäure an 1-(Methacryloyl)prolinol [(S)-5a] und -prolinol-methylether [(S)-5b]

Die Stereoselektivität der Addition von Thiocarbonsäuren an die 1-(Methacryloyl)proline (S)-3 deuten wir — wie nachstehend ausgeführt wird — über die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke. Da vergleichbare Wasserstoffbrücken auch bei der Umsetzung der Prolinol-Derivate (S)-5 mit Thiocarbonsäuren möglich sein sollten,

haben wir (*S*)-**5a** und (*S*)-**5b** unter analogen Bedingungen mit Thioessigsäure (**6a**) umgesetzt. Auf diese Weise konnten die 1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolinole (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-**9a, b** in guten Ausbeuten und mit vergleichbarer Diastereoselektivität wie bei der Addition von **6a** an die Prolin-Derivate (*S*)-**3** erhalten werden.



Mechanistische Deutung der diastereoselektiven Addition von Thiocarbonsäuren an die 1-(Methacryloyl)prolin-[(*S*)-**3**] und -prolinol-Derivate (*S*)-**5**

Die Stereoselektivität der Thiolat-katalysierten Addition von Methanthiol an Dehydroalanyl-prolinamide hängt in starkem Maße von der Konzentration an Thiolat ab und wird von Schmidt et al.⁵⁾ über ein mehr oder weniger fixiertes Ionenpaar gedeutet. Enders et al.⁶⁾ nehmen für die stereoselektive Alkylierung der Lithiumsalze der Ketonhydrazone von (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin einen fixierten Chelatring unter Einbeziehung des Lithium-Ions als entscheidende Zwischenstufe an.

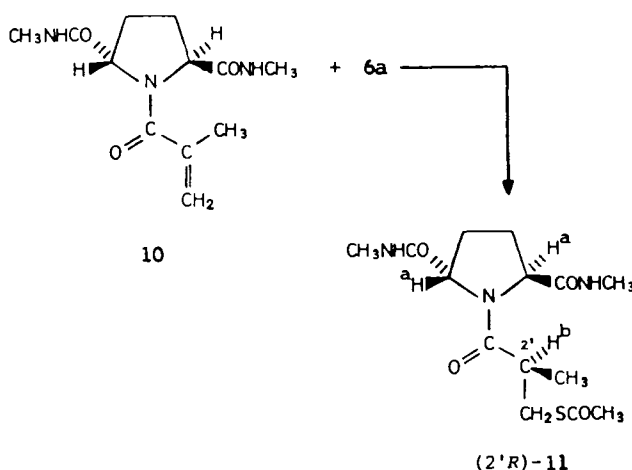
Wir haben am Beispiel der Addition von Thioessigsäure an (*S*)-**3b** gezeigt, daß diese Addition sowohl mit als auch ohne Kaliumthioacetat stereoselektiv abläuft und schließen daraus, daß am Übergangszustand der Addition keine Metall-Ionen beteiligt sind. Wir nehmen vielmehr an, daß die Stereoselektivität der von uns untersuchten Additionsreaktionen durch die Bildung von Zwischenverbindungen mit

intramolekularer Wasserstoffbrücke bedingt ist, wie es der in Schema 1 dargestellte Reaktionsmechanismus aufzeigt.

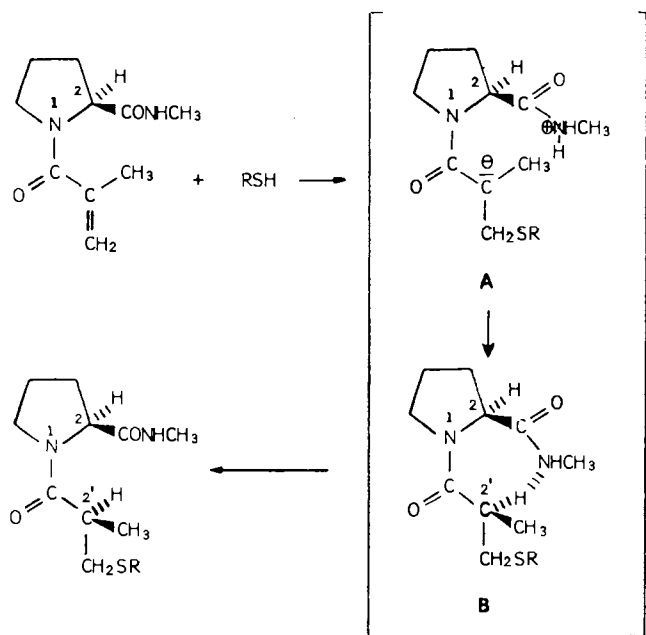
Das Prolin- oder Prolinol-Derivat reagiert als Base, wird durch das acide Thiolderivat protoniert und führt nach Addition des Thiolat-Ions zur dipolaren Zwischenverbindung **A**, die über die H-verbrückte Zwischenstufe **B** bevorzugt das Additionsprodukt mit (2'*R*)-Konfiguration ergibt.

Für diesen Mechanismus spricht insbesondere das vollständige Verschwinden der Stereoselektivität bei Lösungsmitteln, die selbst günstige Wasserstoffbrücken ausbilden und damit in Konkurrenz zur Bildung von **B** treten. Darüber hinaus ist bekannt, daß siebengliedrige Ringe mit intramolekularen Wasserstoffbrücken¹²⁾ besonders stabil sind.

Die Addition von **6a** an *trans*-1-(Methacryloyl)-2,5-bis-(methylcarbamoyl)pyrrolidin (**10**) – einer Verbindung mit C₂-Symmetrie, in der die prochirale Acryloylgruppe auch im Falle einer Rotation um die N–CO-Bindung derselben optischen Induktion durch die beiden Asymmetriezentren unterliegt – führte nur zu einem Diastereomer (ds ≥ 99%); nach chromatographischer Aufarbeitung konnte (2'*R*)-**11** mit 61% Ausbeute isoliert werden.



Schema 1



Dieses Ergebnis belegt die Bedeutung der Konformation der 1-(Methacryloyl)proline und deren Derivate (*S*)-**3** bzw. -prolinole und -prolinolether (*S*)-**5** für die optische Induktion bei Additionsreaktionen, wie wir dies schon bei der Addition von Sulfonylchloriden¹⁾ festgestellt und diskutiert haben.

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

Experimenteller Teil

Gaschromatographie: Carlo-Erba Fractovap, Modell GI, CE 2150 und CE 4160 mit Flammenionisationsdetektor, Spectra Physics Minigrator. Trägergas: Helium, Wasserstoff. Glaskapillaren 20 m. Phasen: SE 52. Temperaturprogramm 100–250°C, 1–5°C/min. – Präparative Säulenchromatographie: Säulen verschiedener Größe, gepackt mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de Haen). – NMR-Spektren: ¹H: 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. – Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter

241. — EI-Massenspektren: Massenspektrometer MAT 711 (Fa. Varian).

1-(Methacryloyl)prolin- [(S)-3] bzw. -prolinol-Derivate (S)-5 (zu Tab. 1)

Allgemeines: Man tropft zu der Lösung des Prolin- [(S)-1] bzw. Prolinol-Derivates (S)-4 in absol. Dichlormethan oder Aceton bei 0°C innerhalb 15–20 min Methacryloylchlorid (2) und nach ca. 30 min die äquimolare Menge Triethylamin, rührt 12 h bei Raum-

Tab. 3. 1-(Methacryloyl)-substituierte Prolinamide (S)-3a–d, Prolin [(S)-3e], Prolin-methylester [(S)-3f], Prolinol [(S)-5a] und Prolinol-methylether [(S)-5b]

Edukt (mmol)	2a g (mmol)	Produkt Ausb. g ^a) (Schmp. °C)	Summen- formel (Molmasse)
(S)-1a	2.25 (21.5)	(S)-3a 1.51 (136)	C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₂ ^d (181.2)
(S)-1b	6.5 (62.1)	(S)-3b 5.9 (98)	C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₂ ^e (196.2)
(S)-1c	2.3 (22.0)	(S)-3c 2.67 (59)	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₂ ^f (210.3)
(S)-1d	3.1 (28.1) ^b	(S)-3d 2.7	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₂ ^g
(S)-1f	2.8 (23.2) ^c	(S)-3f 3.9	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ ^h (197.2)
(S)-4a	2.1 (10.0)	(S)-5a 1.1 (48)	C ₉ H ₁₁ NO ₂ ⁱ (169.2)
(S)-4b	2.7 (13.0) ^c	(S)-5b 1.9	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ ^j (183.2)

^a) Ausb.% s. Tab. 1. — ^b) In Aceton. —
^c) In CH₂Cl₂. —
^d) Ber. C 59.33 H 7.74 N 15.37
Gef. C 59.07 H 7.72 N 14.04
^e) Ber. C 61.20 H 8.21 N 14.26
Gef. C 60.78 H 8.04 N 14.23
^f) Ber. C 62.84 H 8.63 N 13.32
Gef. C 62.92 H 8.50 N 13.40
^g) Gef. C 62.90 H 8.68 N 13.58
^h) Ber. C 60.90 H 7.67 N 7.10
Gef. C 60.01 H 7.22 N 6.52
ⁱ) Ber. C 63.88 H 8.93 N 8.28
Gef. C 63.19 H 8.78 N 8.27
^j) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.65
Gef. C 65.31 H 9.23 N 7.50

Tab. 4. ¹H-NMR-spektroskopische Daten (300 MHz) von (S)-3 und (S)-5 in CDCl₃

(S)-	δ (ppm)						X, R
	CH ₂ CH ₂ (m, 4H)	NCH ₂ (m, 2H)	H ^a (m, 1H)	CH ₃ (s, 3H)	H ^b (s, 1H)	H ^c (s, 1H)	
3a	1.83– 2.43	3.55– 3.60	4.61– 4.65	1.97	5.20	5.30	6.96, 5.57 (2s, 2H, NH ₂)
3b	1.85– 2.32	3.58– 3.83	4.56– 4.61	1.96	5.23	5.31	2.77 (d, 3H, NHCH ₃)
3c	1.84– 2.43	3.55– 3.64	4.56– 4.60	1.96	5.19	5.30	1.12 (t, 3H, NHCH ₂ CH ₃) 3.30 (m, 2H, NHCH ₂ CH ₃) 7.05 (s, 1H, NHCH ₂ CH ₃)
3d	1.82– 2.30	3.64– 3.76	4.80– 4.90	1.96	5.28–5.33	5.33	2.97, 3.16 (m, 2H, H ^b , H ^c) (2s, 6H, N(CH ₃) ₂)
3e	1.15– 2.32	3.44– 3.84	4.50– 4.63	1.96	5.26	5.33	11.34 (s, 1H, OH)
3f	1.88– 2.23	3.57– 3.78	4.50– 4.55	1.96	5.26	5.32	3.78 (s, 3H, OCH ₃)
5a	1.59– 2.18	3.40– 3.84 ^a	4.24– 4.32	1.95	5.16	5.27	5.07 (s, 1H, OH)
5b	1.90– 2.04	3.39– 3.57 ^b	4.29– 4.36	1.96	5.12	5.22	3.35 (s, 3H, OCH ₃)

^a) (m, 4H, NCH₂ und CH₂OH). — ^b) (m, 4H, NCH₂ und CH₂OCH₃).

temp., fällt Triethylammoniumchlorid mit Diethylether aus und filtriert. Das Filtrat wird i. Wasserstrahl-Vak. bei Raumtemp. eingengt und das zurückbleibende ölige Produkt über eine Kieselsäule mit Ethylacetat/Petrolether (2:8) chromatographiert. Die Produkte (S)-3 werden mit einigen Kristallen Hydrochinon aufbewahrt, um eine Polymerisation zu verhindern.

1-(Methacryloyl)prolin [(S)-3e]: Zu der Lösung von 10.4 g (90.3 mmol) (S)-Prolin [(S)-1e] in 53 ml (106.0 mmol) 2 N KOH gibt man bei 0°C 53 ml Aceton und tropft innerhalb 45 min unter Rühren und Einhalten eines pH-Wertes von 10–11 gleichzeitig die Lösung von 13.96 g (133.5 mmol) 2 in 53 ml Aceton und 80 ml (160.0 mmol) 2 N KOH zu. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird Aceton i. Vak. abdestilliert, der Rückstand zweimal mit 20 ml Diethylether gewaschen und mit konz. HCl auf ca. pH 1.5 angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert; die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und im Kühlschrank abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 11.0 g (67%), Schmp. 97°C, ¹H-NMR s. Tab. 4.

C₉H₁₃NO₃ (183.2) Ber. C 59.01 H 7.15 N 7.64
Gef. C 58.91 H 7.13 N 7.59

Tab. 5. (2S,2'R)/(2S,2'S)-1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolinamide 7a–d, -prolin (7e) und -prolin-methylester (7f) sowie 1-[3-(Benzoylthio)-2-methylpropionyl]prolinamide 7'a–d

Edukt (mmol)	6 mg (mmol)	Produkt Ausb. mg ^a)	Summenformel (Molmasse)
(S)-3a	6a 183.2 (1.0) ^b	7a 380 (5.0)	nicht bestimmt
(S)-3b	6a 45.0 (0.23) ^b	7b 90 (1.2)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ^d (272.3)
(S)-3c	6a 105.0 (0.5) ^c	7c 190 (2.5)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ^e (286.4)
(S)-3d	6a 210.0 (1.0) ^b	7d 380 (2.3)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ^f (268.4)
(S)-3a	6b 183.2 ^b	7'a 690 (5.0)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ^g (320.4)
(S)-3b	6b 196.0 (1.0) ^b	7'b 690 (2.5)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ^h (344.4)
(S)-3c	6b 105.0 ^c	7'c 345 (2.5)	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ S ⁱ (348.5)
(S)-3d	6b 210.0 ^b	7'd 690 (2.0)	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ S ^j (348.5)
(S)-3e	6a 183.2 (1.0) ^c	7e 152 (2.0)	k)
(S)-3f	6a 197.2 (1.0) ^c	7f 380 (2.0)	nicht bestimmt

^a) % Ausb. s. Tab. 1. — ^b) In 10 ml CH₂Cl₂. — ^c) In 5 ml CH₂Cl₂. —

C H N S
^d) Ber. 52.92 7.40 10.28 11.78
Gef. 52.84 7.69 10.28 11.62
^e) Ber. 54.52 7.74 9.78 11.20
Gef. 54.56 7.66 9.70 11.28
^f) Ber. 54.52 7.74 9.78 11.20
Gef. 54.56 7.45 9.72 11.08
^g) Ber. 59.98 6.29 8.74 10.01
Gef. 59.87 6.38 8.46 10.06
^h) Ber. 61.06 6.63 8.37 9.95
Gef. 60.98 6.55 8.26 9.77
ⁱ) Ber. 62.04 6.94 8.04 9.20
Gef. 61.76 6.89 7.52 9.20
^j) Ber. 62.04 6.94 8.04 9.20
Gef. 60.35 7.02 7.71 8.99
^k) MS(70eV): m/z(%) = C₁₁H₁₇NO₃S
(259.3). 259[M⁺], 217(8), 215(13),
199(9), 172(31), 140(10), 126(15),
114(15), 98(16), 100(70).

1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]proline (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7

Allgemeines: Man tropft zu der Lösung von (*S*)-3 in Dichlormethan bei Raumtemp. unter Rühren langsam Thioessigsäure (**6a**), rührt bei Raumtemp. bis mittels DC oder Kap.-GC kein Edukt mehr nachweisbar ist, entnimmt eine Probe (0.2 ml), füllt sie mit Dichlormethan auf 1 ml auf und bestimmt die ds mittels Kap.-GC (2°C/min). Das Reaktionsgemisch wird eingengt und zur Entfernung von überschüssigem **7a** über Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert.

1-[3-(Benzoylthio)-2-methylpropionyl]proline (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7'

Allgemeines: Wie vorstehend beschrieben, jedoch mit Thiobenzoessäure (**6b**). Nach der chromatographischen Abtrennung von **6b** wird eingengt und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet.

Tab. 6. ¹H-NMR-spektroskopische Daten (300 MHz) von (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7,7' (in CDCl₃); δ(ppm), J[Hz]

(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)/ (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-	CH ₂ CH ₂ (m, 4H)	CH ₂ N (m, 2H)	H ^a (m)	CH ₃ (s, 3H)
-7a	1.79-2.48	3.39-3.68	4.55-4.61	1.21
-7b	1.81-2.28	3.39-3.69		1.22
(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-7b	1.81-2.28	3.39-3.69	4.58-4.61	1.22 (dd)
-7c	1.79-2.84	3.39-3.68	4.55-4.61	1.20
-7d	1.83-2.29	3.52-3.92	4.82-4.97	1.20
-7e	1.80-2.40		4.50-4.55	1.22
-7f		2.79-3.05	4.47-4.54	1.20
-7'a	1.80-2.48	3.42-3.67	4.60-4.64	1.25
(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-7'a	1.81-2.48	3.42-3.68	4.60-4.64	1.27
-7'b	1.79-2.50	3.43-3.69	4.63(dd)	1.28
-7'c	1.77-2.46	3.15-3.69	4.56-4.63	1.27
-7'd	1.86-2.26	3.45-3.74	4.85-4.92	1.24

	H ^b (1H)	H ^c (1H)	H ^d (1H)	X,R
-7a	2.82- 2.91(m)	2.90-3.90 (m, 2H ^{c,d})		7.00, 1.14(2s, 2H, NH ₂), 2.55(s, 3H, COCH ₃)
-7b	2.80-3.14 (m, 3H ^{b,d})			7.09(s, 1H, NHCH ₃), 2.77, 2.79(d, 3H, NHCH ₃), 2.34(s, 3H, COCH ₃)
(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)- -7b	2.86 (dd)	3.01 (dd)	3.11 (dd)	7.10(s, 1H, NHCH ₃), 2.79(s, 3H, NHCH ₃)
-7c	2.81- 2.91(m)	2.98-3.13 (m, 2H ^{c,d})		2.34(s, 3H, COCH ₃), 7.08(s, 1H, NHCH ₂ H ₅), 3.20-3.31, 1.14(m, 5H, C ₂ H ₅), 2.33(s, 3H, COCH ₃)
-7d	2.80-3.29 (m, 3H ^{b,d})			3.04, 3.13(2s, 6H, N(CH ₃) ₂), 2.33(s, 3H, COCH ₃)
-7e	2.80-3.90(m, 5H, 3H ^{b,d} , 2H, CH ₂ N)			9.20(s, 1H, CO ₂ H)
-7f	1.86-2.47(m, 7H, 3H ^{b,d} , 4H, CH ₂ CH ₂)			3.72, 3.73(2s, 6H, OCH ₃ , COCH ₃)
-7'a	2.97 (m)	3.18-3.36 (m, 2H ^{c,d})		2.75, 7.07(d, s, 2H, NH ₂), 7.30, 7.96(m, 5H, Ph)
(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)- -7'a	2.99 (dd)	3.21 (dd)	3.32 (dd)	2.75, 7.07(d, s, 2H, NH ₂), 7.43-7.97(m, 5H, Ph)
-7'b	3.00 (dd)	3.20 (dd)	3.32 (dd)	7.00(s, 1H, NHCH ₃), 5.50(s, 3H, NHCH ₃), 7.30-7.96(m, 5H, Ph)
-7'c	2.95- 3.07(m)	3.15-3.31 (d, 2H ^{c,d})		7.10(s, 1H, NHCH ₂ H ₅), 3.69(m), 1.10(t, 5H, NHCH ₂ H ₅), 7.42-7.97(m, 5H, Ph)
-7'd	2.90-3.45 (m, 3H ^{b,d})			2.94, 3.13(m, 6H, N(CH ₃) ₂), 7.32-7.97(m, 5H, Ph)

^a) (2*S*,2'*R*)-7b: $J_{b,c} = 5.9$, $J_{b,d} = 8.4$, $J_{c,d} = -13.4$ Hz. — ^b) (2*S*,2'*R*)-7'a: $J_{b,c} = 5.90$, $J_{b,d} = 8.35$, $J_{c,d} = -13.35$ Hz.

1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolin-methylamid [(2*S*,2'*R*)-7b]: 130 mg (0.48 mmol) (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7b werden so lange mit Diethylether digeriert, bis nur noch das (2*S*,2'*R*)-Diaste-

reomer vorliegt (mittels Kap.-GC bestimmt). Ausb. 95 mg (73%), Schmp. 126°C. — ¹H NMR s. Tab. 6.

C₁₂H₂₀N₂O₃S (272.3) Ber. C 52.92 H 7.40 N 10.28 S 11.78
Gef. C 52.84 H 7.50 N 10.08 S 11.82

1-[3-(Benzoylthio)-2-methylpropionyl]prolinamid [(2*S*,2'*R*)-7'a]: 269 mg (0.84 mmol) (2*S*,2'*R*)/(2*S*,2'*S*)-7'a werden dreimal mit jeweils 5 ml Diethylether digeriert, wobei 224 mg (83%) (2*S*,2'*R*)-7'a (Reinheit ≥ 98% nach Kap.-GC) zurückbleiben.

Hydrolytische Spaltung von (2*S*,2'*R*)-7b und (2*S*,2'*R*)-7'a zu (R)-3-Mercapto-2-methylpropansäure [(R)-8]

a) Man leitet 30 min lang Stickstoff durch ein Gemisch aus 10.0 ml dest. Essigsäure und 9.0 ml 5 M H₂SO₄, gibt dann 382.0 mg (1.4 mmol) (2*S*,2'*R*)-7b zu, erhitzt 7 h unter Rühren und Rückfluß, versetzt mit 20 ml Chloroform, trennt die organische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit Chloroform aus. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat wird Chloroform abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 103 mg (61%), $[\alpha]_D^{20} = +30$, ($c = 1.0$, CHCl₃) [Lit.¹¹] (*S*)-8: $[\alpha]_D^{25} = -27.5$ ($c = 2.0$, CH₃OH).

b) Man leitet 30 min lang Stickstoff durch 10.0 ml 6 N HCl, gibt dann 320.4 mg (1.0 mmol) (2*S*,2'*R*)-7'a zu, erhitzt 4 h unter Rühren und Rückfluß, schüttelt viermal mit jeweils 4 ml Ethylacetat aus, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, destilliert Ethylacetat ab und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan. Ausb. 78.5 mg (65%), $[\alpha]_D^{20} = +30$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Untersuchungen zur Abhängigkeit der Diastereoselektivität (ds) bei der Addition von Thioessigsäure (6a) an 1-(Methacryloyl)prolin-methylamid [(S)-3b]

a) **Abhängigkeit vom Lösungsmittel:** Man gibt zu (*S*)-3b mittels einer Hamilton-Spritze das Lösungsmittel, tropft **6a** zu, rührt 24 h bei Raumtemp. und bestimmt die ds mittels Kap.-GC (s. Tab. 10).

Tab. 7. Ansätze der Umsetzung von **6a** mit (*S*)-3b in verschiedenen Lösungsmitteln

(<i>S</i>)-3b mg (mmol)	Lösungs- mittel (ml)	6a mg (mmol)
98.0 (0.5)	Dimethyl- sulfoxid (2.2)	190.0 (2.5)
19.6 (0.1)	Isoamyl- alkohol (2.0)	38.0 (0.5)
196.0 (1.0)	Dimethyl- formamid (3.6)	380.0 (5.0)
98.0	Dichlor- methan HCl	190.0 (0.5) (0.25)
196.0 19.6	Ethanol -	380.0 988.0 (13.0)
98.0 19.6	Aceton (<i>S</i>)-Iso- amylalkohol (2.0)	190.0 38.0
98.0	Nitro- methan (1.5)	190.0
98.0	Tetrahy- drofuran (2.1)	190.0
98.0	Dichlor- ethan (2.5)	190.0
196.0	Dichlor- methan (4.2)	380.0

b) **Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur:** Man tropft zu der Lösung von 98.0 mg (0.5 mmol) (*S*)-3b in 2.5 ml Dichlormethan bei der angegebenen Temp. unter Rühren jeweils 190.0 mg (2.5 mmol) **6a**, rührt bis zu einem Umsatz von mindestens 95% und bestimmt dann die ds mittels Kap.-GC (s. Tab. 10).

c) *Abhängigkeit von der Edukt-Konzentration*: Man pipettiert zu der Lösung von (S)-**3a** in Dichlormethan bei Raumtemp. unter Rühren **6a**, rührt noch 24 h bei Raumtemp. und bestimmt dann die ds mittels Kap.-GC (s. Tab. 10).

Tab. 8. Ansätze der Umsetzung verschiedener Mengen **6a** mit verschiedenen Mengen (S)-**3b** in CH₂Cl₂

(S)- 3b mg (mmol)	CH ₂ Cl ₂ ml (mmol)	6a mg (mmol)
390.0 (1.99)	4.2 (50)	760.0 (10)
190.0 (0.97)	4.2	380.0 (5)
190.0	12.5 (150)	380.0
45.0 (0.23)	5.0 (60)	90.0 (1.18)
45.0	10.5 (125)	90.0

d) *Abhängigkeit von der Kaliumthioacetat-Konzentration*: Man pipettiert zu der Lösung von 196.0 mg (1.0 mmol) (S)-**3b** und der angegebenen Menge Kaliumthioacetat die angegebene Menge Dichlormethan und **6a**, rührt noch 24 h bei Raumtemp. und bestimmt dann die ds mittels Kap.-GC (s. Tab. 10).

Tab. 9. Ansätze der Umsetzung von 196.0 mg (1.0 mmol) (S)-**3b** mit verschiedenen Mengen **6a** und Kaliumthioacetat in CH₂Cl₂

6a mg (mmol)	CH ₂ Cl ₂ ml (mmol)	CH ₃ COSK mg (mmol)
760.0 (10)	8.5 (100)	228.0 (2.0)
380.0 (5)	4.2 (50)	11.4 (0.1)
380.0	4.2	6.0 (0.05)
190.0 (2.5)	2.1 (25)	0

1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolin-methylamid [(2S,2'R)/(2S,2'S)-**7b**] in Gegenwart von Palladiumdichlorid: Wie vorstehend beschrieben aus 19.6 mg (0.10 mmol) (S)-**3b** in 2.0 ml Dichlormethan, 38.0 mg (0.50 mmol) **6a** und 17.7 mg Palladiumdichlorid als Katalysator, Ausb. 25.0 g (92%), ds = 60:40.

1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]prolinol [(2S,2'R)/(2S,2'S)-**9a**] und -prolinol-methylether [(2S,2'R)/(2S,2'S)-**9b**]

Allgemeines: Zu der Lösung von (S)-**5a** bzw. (S)-**5b** in Dichlormethan tropft man unter Rühren bei Raumtemp. **6a**, rührt 24 h nach und bestimmt die ds mittels Kap.-GC (Temperaturprogramm 5°C/min). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

a) Aus 169.2 mg (1.0 mmol) 1-(Methacryloyl)prolinol [(S)-**5a**] in 5.0 ml Dichlormethan und 380.0 mg (5.0 mmol) **6a** nach Chromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (10:1) Ausb. 204.0 mg (83%) (2S,2'R)/(2S,2'S)-**9a**, ds 86:14 (Kap.-GC, 5°C/min). — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.19 (d, 3H, CH₃), 1.51–2.10 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.34 (s, 3H, COCH₃), 2.81 (dd, J_{b,c} = 7.70 Hz, 1H, H^b), 2.99 (dd, 1H, H^c), 3.11 (dd, J_{c,d} = -13.4, J_{b,d} = 6.50 Hz, 1H, H^d, H^{c,d} = CH₂S), 3.35–3.75 (m, 4H, NCH₂ und CH₂OH), 4.15–4.23 (m, 1H, H^a), 4.80 (s, 1H, CH₂OH).

C₁₁H₁₉NO₃S (245.3) Ber. C 53.85 H 7.80 N 5.70 S 13.06
Gef. C 52.72 H 7.71 N 5.41 S 12.53

b) Aus 183.3 mg (1.0 mmol) 1-(Methacryloyl)prolinol-methylether [(S)-**5b**] in 5.0 ml Dichlormethan und 380.0 mg (5.0 mmol) **6a** nach Chromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat Ausb. 241.0 g (93%) (2S,2'R)/(2S,2'S)-**9b**, ds 88:12 (Kap.-GC, 5°C/min). — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.17 (d, 3H, CHCH₃), 1.83–2.09 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.32 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (dd, J_{b,c} = 7.70 Hz, 1H, H^b), 2.95 (dd, J_{c,d} = -13.30 Hz, 1H, H^c), 3.10 (dd, J_{b,d} = 6.60 Hz, 1H, H^d, H^{c,d} = CH₂S), 4.15–4.28 (m, 1H, H^a).

C₁₂H₂₁NO₃S (259.4) Ber. C 55.57 H 8.16 N 5.40
Gef. C 55.17 H 8.03 N 5.07

Tab. 10. Diastereoselektivität (ds) bei der Addition von Thioessigsäure (**6a**) an (S)-**3b** zu den Prolin-methylamiden (2S,2'R)/(2S,2'S)-**7b**

a) *Abhängigkeit vom Lösungsmittel bei 25°C, (S)-3b/6a = 1:5 mmol*

Lösungsmittel	Umsatz (%)	ds (%) ^{a)}
Dimethylsulfoxid	Spuren	—
Isoamylalkohol	80	50:50
Dimethylformamid	60	56:44
Dichlormethan/HCl	>95	65:35
Ethanol	80	66:33
Thioessigsäure	>99	75:25
Aceton	65	72:28
(S)-Isoamylalkohol	>80	72:28
Tetrahydrofuran	>90	75:25
Nitromethan	60	85:15
Dichlorethan	>95	86:14
Dichlormethan	>95	88:12

b) *Abhängigkeit von der Temperatur in CH₂Cl₂, (S)-3b/6a/CH₂Cl₂ = 1:5:50 mmol*

Temperatur °C	Umsatz (%)	ds (%) ^{a)}
80	>99	78:22
60	>99	80:20
40	>99	81:19
20	>95	86:14
0	Spuren	b)

c) *Abhängigkeit von der Edukt-Konzentration in CH₂Cl₂ bei 25°C (Reaktionszeit 24 h)*

(S)-3b/6a/CH ₂ Cl ₂ (mmol)	Umsatz (%)	ds (%) ^{a)}
1:5:25	>99	86:14
1:5:150	>95	88:12
1:5:260	>95 ^{c)}	90:10
1:5:540	Spuren	—

d) *Abhängigkeit von der CH₃COSK-Konzentration in CH₂Cl₂ bei 25°C (Reakt.-Zeit 24 h)*

(S)-3b/6a/CH ₂ Cl ₂ CH ₃ COSK (mmol)	Umsatz (%)	ds (%) ^{a)}
1:10:100:2	>95	85:15
10:50:500:1	>95	85:15
1:2.5:25:0	>90	85:15

^{a)} (2S,2'R)/(2S,2'S)-**7b**. — ^{b)} Die Reaktion wurde nach 24 h abgebrochen. — ^{c)} Nach 96 h.

trans-1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropionyl]-2,5-bis(methylcarbonyl)pyrrolidin [(2'R)-11]: Man kondensiert bei -10°C 10.0 g (320.0 mmol) Methylamin in 20 ml Methanol, gibt 1.0 g (5.3 mmol) *trans-2,5-Bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin*¹⁾ zu, rührt 1 h bei 0 bis -10°C und 36 h bei Raumtemp. Anschließend destilliert man Me-

thanol ab und digeriert den Rückstand an *trans*-2,5-Bis(methylcarbonyl)pyrrolidin mehrmals mit Diethylether. Ausb. 0.95 g (94%).

$C_8H_{15}N_3O_2$ (185.2) Ber. C 51.87 H 8.16 N 22.67
Gef. C 51.61 H 8.18 N 21.48

Hiervon werden bei Raumtemp. 0.50 g (2.7 mmol) in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.40 g (3.95 mmol) Triethylamin versetzt. Nach langsamem Zugeben von 0.35 g (3.3 mmol) **2** unter Rühren rührt man noch 3 h, destilliert dann Dichlormethan ab, nimmt den Rückstand in Aceton auf, filtriert vom Unlöslichen ab, engt das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand mit Ethylacetat über Kieselgel. Ausb. 422 mg (65%) *trans*-1-(Methacryloyl)-2,5-bis(methylcarbonyl)pyrrolidin (**10**). — 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.95-2.65$ (m, 4H, CH_2CH_2), 4.39–4.50 (m, 2H, H^a), 2.56 (d, 6H, 2 $NHCH_3$), 7.77 (s, 2H, 2 $NHCH_3$), 1.71 (s, 3H, CH_3), 5.14 (d, 2H, $C=CH_2$).

Hiervon werden 21.0 mg (0.087 mmol) in 3.5 ml Ethanol unter leichtem Erwärmen gelöst, dann tropft man bei Raumtemp. 335.0 mg (4.4 mmol) **6a** zu, destilliert nach 48 h Ethanol ab und chromatographiert den kristallinen Rückstand mit Methanol/Ethylacetat (1:3) über Kieselgel. Ausb. 19.0 mg (66%), *ds* = 98.5:1 (Kap.-GC, 2°C/min). — 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.08$ (d, 3H, CH_3), 1.98–2.30 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.34 (s, 3H, $COCH_3$), 2.35–2.60 (m, 2H, H^b , H^c), 2.75 (dd, 6H, 2 $NHCH_3$), 3.10 (dd, 1H, H^c), 4.60–4.65 (m, 2H, H^a), 5.90, 6.65 (2s, 2H, 2 $NHCH_3$). — MS (20 eV): *m/z* (%) = 329 (2) [M^+], 272 (26), 229 (100), 211 (29), 198 (24), 127 (35).

$C_{14}H_{23}N_3O_4S$ (329.4) Ber. C 51.05 H 7.04 N 12.75
Gef. C 51.02 H 7.03 N 12.18

CAS-Registry-Nummern

(*S*)-**1a**: 7531-52-4 / (*S*)-**1b**: 52060-82-9 / (*S*)-**1c**: 55446-83-8 / (*S*)-**1d**: 29802-22-0 / (*S*)-**1e**: 147-85-3 / (*S*)-**1f**: 2577-48-2 / **2**: 920-46-7 / (*S*)-**3a**: 118376-07-1 / (*S*)-**3b**: 118376-08-2 / (*S*)-**3c**: 118376-09-3 / (*S*)-**3d**: 118376-10-6 / (*S*)-**3e**: 51161-88-7 / (*S*)-**3f**: 53662-12-7 / (*S*)-**4a**: 23356-96-9 / (*S*)-**4b**: 63126-47-6 / (*S*)-**5a**: 118376-11-7 / (*S*)-**5b**: 118376-12-8 / **6a**: 507-09-5 / **6b**: 98-91-9 / (2*S*,2'*R*)-**7a**: 118376-

13-9 / (2*S*,2'*S*)-**7a**: 118376-24-2 / (2*S*,2'*R*)-**7'a**: 118376-14-0 / (2*S*,2'*S*)-**7'a**: 118376-25-3 / (2*S*,2'*R*)-**7b**: 118376-15-1 / (2*S*,2'*S*)-**7b**: 118376-26-4 / (2*S*,2'*R*)-**7'b**: 118376-16-2 / (2*S*,2'*S*)-**7'b**: 118376-27-5 / (2*S*,2'*R*)-**7c**: 118376-17-3 / (2*S*,2'*S*)-**7c**: 118376-28-6 / (2*S*,2'*R*)-**7c**: 118376-18-4 / (2*S*,2'*S*)-**7c**: 118376-29-7 / (2*S*,2'*R*)-**7d**: 118376-19-5 / (2*S*,2'*S*)-**7d**: 118376-30-0 / (2*S*,2'*R*)-**7'd**: 118376-20-8 / (2*S*,2'*S*)-**7'd**: 118376-31-1 / (2*S*,2'*R*)-**7e**: 65167-28-4 / (2*S*,2'*S*)-**7e**: 64838-55-7 / (2*S*,2'*R*)-**7f**: 118376-21-9 / (2*S*,2'*S*)-**7f**: 97716-22-8 / (*R*)-**8**: 74407-71-9 / (2*S*,2'*R*)-**9a**: 118376-22-0 / (2*S*,2'*S*)-**9a**: 118376-32-2 / (2*S*,2'*R*)-**9b**: 118376-23-1 / (2*S*,2'*S*)-**9b**: 118376-33-3 / **10**: 118398-04-2 / (2'*R*)-**11**: 118376-35-5 / *trans*-2,5-Bis(methoxycarbonyl)pyrrolidin: 111071-93-3 / *trans*-2,5-Bis(methylcarbonyl)pyrrolidin: 118376-34-4

¹⁾ 14. Mitteilung: F. Effenberger, H. Isak, *Chem. Ber.* **122** (1989) 545, voranstehend.

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

³⁾ ^{3a)} Squibb, E. R. and Sons, Inc. (M. A. Ondetti, D. W. Cushman, Inv.), Ger. Offen, 2703828 (18. August, 1977) [*Chem. Abstr.* **88** (1978) 7376c]. — ^{3b)} A. Kleemann, J. Engel in *Pharmazeutische Wirkstoffe*, 2. Aufl., S. 142, G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982. — ^{3c)} M. A. Ondetti, B. Rubin, D. W. Cushman, *Science* **196** (1977) 441. — ^{3d)} M. A. Ondetti, D. W. Cushman, *J. Med. Chem.* **24** (1981) 355.

⁴⁾ A. Vasella, R. Voefray, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 1241.

⁵⁾ E. Öhler, E. Prantz, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **111** (1978) 1085.

⁶⁾ ^{6a)} D. Enders, H. Eichenauer, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 191. —

^{6b)} D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **91** (1979) 425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 387. — ^{6c)} D. Enders, H. Kipphardt, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **33** (1985) 882.

⁷⁾ S. Blechert, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **12** (1979) 768.

⁸⁾ ^{8a)} K. Sogi, H. Machide, A. Ookawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 469. — ^{8b)} T. Tomioka, T. Suenaga, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 369.

⁹⁾ F. Effenberger, Th. Beißwenger, F. Dannenhauer, *Chem. Ber.* **121** (1988) 2209.

¹⁰⁾ F. Effenberger, Th. Beißwenger, H. Isak, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4335.

¹¹⁾ M. Shimazaki, J. Hasegawa, K. Kan, K. Nomura, Y. Nose, H. Kondo, T. Ohashi, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **30** (1982) 3139.

¹²⁾ A. E. Dorigo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 2195.