

Künstliche molekulare Anion-Wirte. Die Synthese eines chiralen bicyclischen Guanidinium-Salzes als funktionalisierte Ankergruppe für Oxo-Anionen¹⁾

Alexander Gleich und Franz P. Schmidtchen*

Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching, F.R.G.

Eingegangen am 12. Oktober 1989

Key Words: Molecular recognition / Anion host compound / Guanidinium salt / Chiral synthesis

Artificial Molecular Anion Hosts. Synthesis of a Chiral Bicyclic Guanidinium Salt Serving as a Functionalized Anchor Group for Oxo Anions¹⁾

Starting from L-asparagine, the synthesis of the *S,S*-bis(hydroxymethyl)-substituted bicyclic guanidinium salt **3** is described, which is obtained in 20% overall yield with a diastereomeric

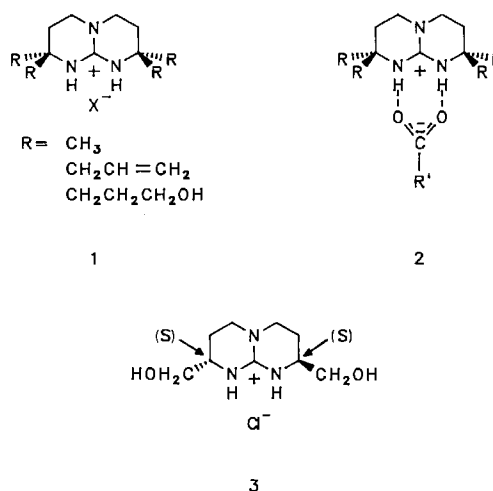
excess of > 98%. The guanidinium compound **3** may serve as a binding module in the enantioselective recognition of oxo anions in polytopic abiotic receptors.

Spezifität in Wirt-Gast-Systemen beruht auf der korrekten Präorganisation von Haftgruppen im Wirt, die gemäß ihrer Natur und Positionen strukturellen Determinanten des Gastes komplementär sind²⁾. Abweichend von der bisher dominierenden Strategie, in künstlichen molekularen Wirten die Erkennungsfunktionen auf makro(poly)cyclischen Gerüsten anzuordnen^{2b)}, verfolgen wir das Konzept der linear verknüpften polytopen Rezeptoren³⁾. Dabei werden Ankergruppen, die für sich allein nur Substrukturen des Gastsubstrates erkennen können, in linearer Weise kovalent miteinander verbunden. Die Selektivität der Gastbindung beruht hierbei auf der kooperativen Wechselwirkung mit dem Substrat, das dem Wirt eine Raumstruktur nach Maßgabe seiner Struktur aufzwingt. Obwohl in diesem Ansatz die Präorganisation der Bindungsstellen weniger ausgeprägt und demzufolge auch die Gastselektivität geringer sein wird als bei starren Systemen, bietet diese Näherung bedeutende Vorteile hinsichtlich Herstellbarkeit und Modifizierbarkeit der synthetischen Wirte. Außerdem darf man erwarten, daß wegen der höheren Flexibilität das Risiko eines langsamen Wirt-Gast-Austausches, das praktische Anwendungen behindern würde, stark vermindert ist.

Allerdings müssen die Ankergruppen, aus denen ein polytoper abiotischer Rezeptor aufgebaut wird, einige Auflagen erfüllen: In erster Linie sollen die Rezeptorfunktionen starke enthalpische Wechselwirkungen mit den Gastepitopen eingehen, die zu einer eindeutigen Komplexstruktur führen. Nur so lassen sich im Zusammenwirken einer begrenzten Zahl von Ankergruppen genügend hohe Energiebarrieren aufbauen, die zur Diskriminierung zwischen strukturell ähnlichen Substraten unabdingbar sind. Darüber hinaus sollten die Haftgruppen über Substituenten verfügen, die eine leichte und eindeutige Verknüpfung untereinander oder mit Verbindungselementen (Spacern) bzw. mit festen Trägern erlauben. Wünschenswert sind weiterhin chirale Bindungsgruppen, die zur enantioselectiven molekularen Erkennung herangezogen werden könnten.

Inspiziert durch die Anionen-Bindung in Proteinen⁴⁾ haben wir bicyclische Guanidine vom Typ **1** konstruiert⁵⁾, die als Ankergruppen für Oxo-Anionen (**2**) taugen^{5,6)}. Diese Guanidine sind hochsymmetrisch, und sie sind nicht leicht in eindeutiger Weise mit weiteren molekularen Bausteinen zu verknüpfen. Hier beschreiben wir nun die in präparativem Maßstab durchgeführte Synthese des chiralen, funktionalisierten Guanidins **3**, das alle genannten Forderungen an einen Rezeptormodul erfüllt.

Kürzlich wurde von de Mendoza und Lehn eine Synthese derselben Verbindung publiziert⁸⁾, allerdings entgegen anderen Behauptungen⁹⁾ ohne Charakterisierung der stereochemischen Integrität. Die molekularen Daten der Produkte aus beiden Synthesen unterscheiden sich deutlich, besonders bei den gefundenen optischen Drehungen. Da wir die weitaus höheren Drehwerte finden, und die optische Reinheit und absolute Konfiguration durch chromatographische Methoden und unabhängig davon durch anomale Röntgenbeugung bestimmt wurden²⁵⁾, liefert unsere Synthese vom präparativen Aspekt und der stereochemischen Reinheit her die besseren Ergebnisse.



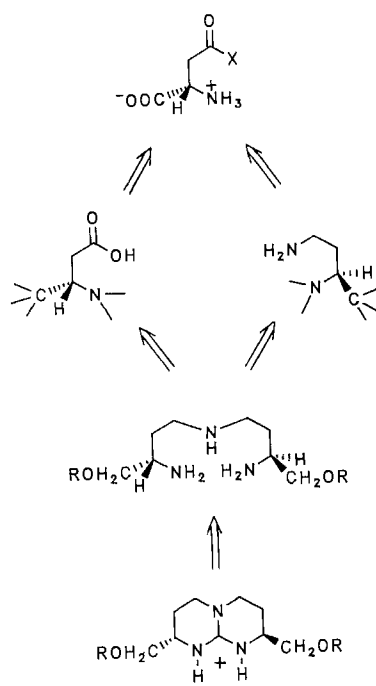
Synthesepflan

Zur Darstellung chiraler funktionalisierter Guanidine bietet die Synthese ausgehend von Bausteinen des „chiral pool“ deutliche Vorteile gegenüber alternativen Konzepten. Hier liegt die Verwendung von α -Aminosäuren als Ausgangsstoffe nahe, da sie wohlfeil in beiden Konfigurationen erhältlich sind und ein variantenreiches Muster zusätzlicher Funktionen besitzen.

Ein Syntheseweg auf dieser Grundlage könnte vor allem unsere Erfahrung bei der Synthese der symmetrischen Ver-

treter nutzen. Besonders aussichtsreich schien hier der Aufbau des Guanidin-Gerüsts aus einem offenkettigen Triamin und einer C₁-Einheit passender Oxidationsstufe (Schema 1). Dabei findet eine zweifache Cyclisierungsreaktion statt, die mit sterisch wenig gehinderten Aminen in einem Schritt gelingt, während Amine mit sterisch anspruchsvollen α -Substituenten in einer Zweistufen-Eintopfreaktion umgesetzt werden⁵. Wie die in Schema 1 illustrierte retrosynthetische Analyse zeigt, kann das Triamin aus zwei Hälften, einer Amino-Komponente und einer Säure-Komponente durch Säureamid-Bildung und Reduktion aufgebaut werden. Diese Konvergenz bietet neben größerer Ökonomie auch die Option, den Syntheseweg mit unterschiedlichen Substituenten an beiden Molekülhälften durchzuführen. Die im Zielprodukt **3** vorhandene C₂-Symmetrie wäre damit im intermediären Triamin aufgehoben, was den differentiellen Anbau weiterer Haftgruppen erleichtert. Die chiralen Bausteine des Triamins ihrerseits besitzen das Chiralitätszentrum in β - bzw. γ -Position zu den Säureamid-bildenden Funktionen. Deshalb liegt hier die Verwendung von natürlichen chiralen Aminodicarbonsäuren als Ausgangsmaterialien nahe.

Schema 1

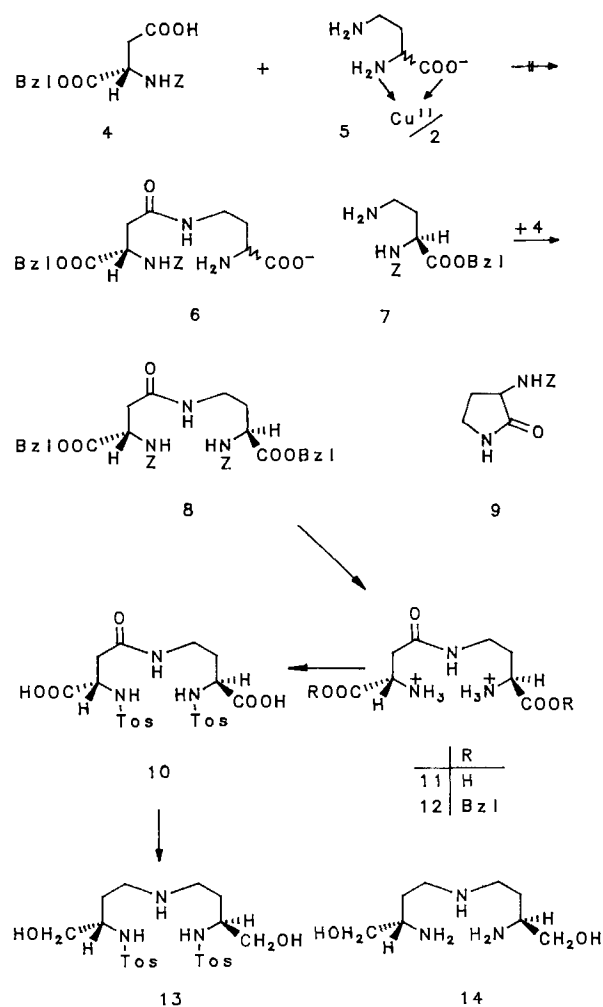


Die Knüpfung von Isopeptid-Bindungen wie sie bei der Bildung des Triamins erfolgen soll, ist auch an ungeschützten Aminosäuren auf enzymatischem Wege gelungen¹⁰. Mit Rücksicht auf die Anwendungsbreite der Synthesestrategie, die auch Aminosäuren mit nicht natürlicher Struktur und Konfiguration als Edukte nutzen soll, schien uns die Schutzgruppen-gesteuerte Synthesesequenz verlässlicher.

Ergebnisse und Diskussion

Als Säure-Komponente (Schema 1) wurde ausgehend von L-Asparagin der literaturbekannte¹¹ Z-geschützte Asparaginsäure-benzylester **4** eingesetzt. Amino- und Ester-Schutz-

gruppe können in diesem Derivat gleichzeitig durch Hydrogenolyse oder stufenweise durch Acidolyse abgespalten werden. Dem Prinzip des minimalen Schutzes folgend versuchten wir, zunächst nach Aktivierung als gemischtes Anhydrid oder nach dem Mukaiyama-Verfahren¹², **4** mit dem Cu(II)-Komplex des (\pm)-2,4-Diaminobutyrate (DAB) **5** zum Isopeptid **6** zu kuppeln. Ähnliche Umsetzungen mit den Cu(II)-Komplexen der homologen Diaminocarbonsäuren Lysin und Ornithin waren erfolgreich verlaufen¹³. Im vorliegenden Fall erzielten wir jedoch keinen Umsatz, was wohl auf die mangelnde Löslichkeit des Cu-Komplexes in organischen Solventien oder aber auf eine dreizählige Koordination des Cu²⁺-Kations durch das Diaminobutyrate zurückzuführen ist.

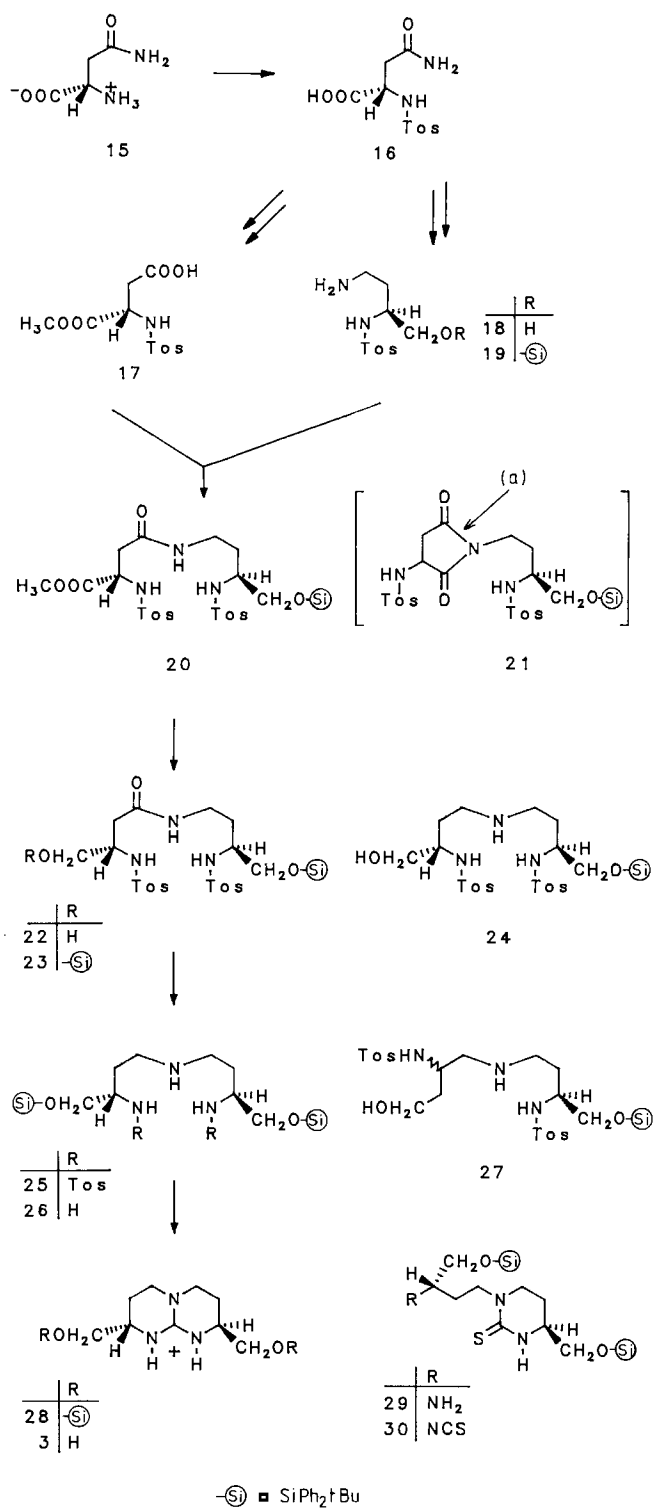


Sicheren Erfolg versprach die Isopeptid-Knüpfung von **4** mit einem an der α -Aminocarboxylat-Einheit kovalent geschützten 2,4-Diaminobuttersäure-Derivat. Da der differentielle Schutz der N-Funktionen im DAB nicht direkt erreicht werden kann, nutzten wir zur Synthese des als Amino-Komponente (Schema 1) ausgewählten Aminoesters **7** die Kettenverkürzung von Glutamin. Im L-Glutamin wurde die α -Aminocarboxylat-Gruppe zunächst als Z-Urethan bzw. Benzylester geschützt. Der Abbau dieses Amids zum kettenverkürzten Amin **7** mittels PIFA <[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzol>¹⁵ verlief mit guter Ausbeute, wenn basische

Bedingungen bei der Aufarbeitung vermieden wurden. Ansonsten trat das Lactam **9**, das leicht durch intramolekulare Cyclisierung von **7** entsteht, als Nebenprodukt auf.

Säure-Komponente **4** und Amino-Komponente **7** wurden nun mit Hilfe von 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid¹²⁾ in akzeptabler Ausbeute zum Isopeptid **8** verbunden. Da die Schutzgruppen unter den Bedingungen der anschließenden Amid-Reduktion nicht stabil sind, wurden Deblockierung und Reduktion in zwei separaten Schritten durchgeführt. Sowohl Hydrogenolyse mit Palladium/H₂ in Eisessig als auch acidolytische Spaltung (16proz. HBr/Eisessig, 50°C, 18 h) entfernen alle Benzyl-Schutzgruppen und setzen das Isopeptid **11** frei. Dagegen kann man unter milderem sauren Bedingungen (16proz. HBr/Eisessig, Raumtemp., 20 min) selektiv die Z-Gruppen abspalten und in hoher Ausbeute den Diester **12** erhalten. Beide Verbindungen erwiesen sich jedoch als sehr resistent gegenüber reduktiven Bedingungen. Primär mag dies auf die Unlöslichkeit der hochpolaren Verbindungen in den für Hydrid-Reduktionen üblichen aprotischen Lösungsmitteln zurückzuführen sein, doch auch die Umsetzung des in THF ausreichend löslichen BF₄⁻-Salzes von **12** mit BH₃-THF brachte kein identifizierbares Produkt. Um auch den auftretenden Schwierigkeiten bei der Analyse und Abtrennung des erwarteten Aminoalkohol-Produktes **14** aus dem Weg zu gehen, überführten wir **11** in das Tosylamid **10**. Obwohl dadurch wieder eine Schutzfunktion eingeführt wurde, hofften wir, durch die bessere Löslichkeit des Amids **10** und die leichte Detektierbarkeit der reduktionsstabilen Tosylamid-Gruppen das Reduktionsprodukt **13** besser fassen zu können. Tatsächlich gelang die Reduktion von **10** zu **13** in einem Schritt mit BH₃-THF.

Dieses partiell geschützte Triamin **13** sollte auch auf direktem Weg aus Tosyl-geschützten Aminosäuren herstellbar sein. Zudem kann man dann auch die große chemische Stabilität und die Kristallinität der Tosyl-Derivate ausnutzen. Unsere Wahl fiel auf L-Asparagin als Ausgangsprodukt, das nach Tosylierung¹⁶⁾ und Veresterung mit Methanol¹⁷⁾ durch Spaltung des primären Amids mit Nitrosonium-hydrogensulfat¹¹⁾ die Säure-Komponente **17** lieferte. Andererseits konnte das Tosyl-L-asparagin **16** auch in einer recht träge verlaufenden Reduktion mit BH₃-THF in den Aminoalkohol **18** umgewandelt werden. Da bei dieser Reaktion Bedingungen auftreten können, die zu einer Racemisierung führen, haben wir die stereochemische Reinheit des Produktes überprüft. Die Umsetzung mit (-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (Mosher's Reagenz) lieferte mit **18** ein Esteramid (Bisaddukt), das im 338-MHz-¹⁹F-NMR-Spektrum ausschließlich zwei Signale gleicher Intensität zeigt. Wir sind deshalb sicher, daß die stereochemische Reinheit von **18** > 95% ee betragen muß. Zur Vermeidung der Ester-Bildung bei der anschließenden Kondensation mit der Säure-Komponente **17** wurde die primäre Alkohol-Gruppe von **18** zuvor als Silylether blockiert. Hydrolysestabilität, UV-Detektierbarkeit und die große Hydrophobie, die später bei der Isolierung des offenkettigen Triamins günstig sein müßte, waren für die Wahl der *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (TBDPSi) ausschlaggebend.



Von mehreren geprüften Methoden zur Herstellung von Säureamid-Bindungen erwies sich die Aktivierung der Säure mit Carbonyldiimidazol¹⁸⁾ allen anderen Verfahren deutlich überlegen. Aus **17** und **19** erhielten wir so das Isopeptid **20** in sehr guter Ausbeute. Dieses Amid erwies sich jedoch als nicht sehr stabil. Beim Stehen in Lösung, besonders im mild alkalischen Milieu oder bei gelindem Erwärmen tritt leicht die Spaltung des Methylesters ein. Diese hohe Reaktivität ist für Asparaginsäure-Derivate nicht ungewöhnlich¹⁹⁾ und

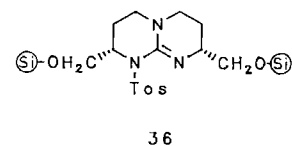
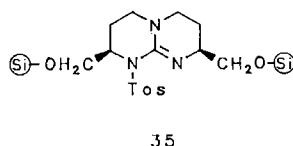
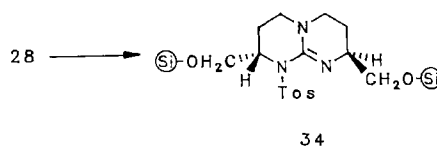
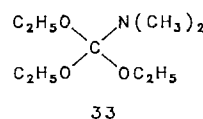
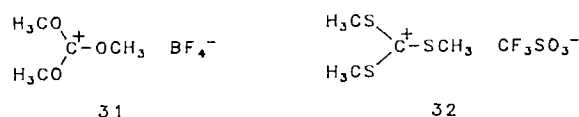
wird mit der leicht eintretenden intramolekularen Fünfringbildung (zu **21**) erklärt. Diese Hypothese bietet sich auch zur Erklärung der Produktverteilung in der nachfolgenden Reduktion an. Wenn beide Carboxyl-Gruppen in **20** mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ reduziert werden, dann tritt neben dem erwarteten Aminoalkohol **24** in bis zu 30proz. Ausbeute ein Nebenprodukt auf, das sich spektroskopisch kaum von **24** unterscheiden läßt und chromatographisch abgetrennt werden muß. Die analytischen Daten sind mit der vorgeschlagenen Struktur **27** vereinbar, die durch Öffnung des Fünfrings **21** bei (a) und Reduktion entstehen könnte.

Vom präparativen Aspekt her war diese Reaktionsverzweigung nicht tolerierbar, so daß wir als Ausweg zunächst die Umwandlung der reaktiven Ester-Gruppe versuchten. α -Aminosäureester können unter sehr milden Bedingungen racemisierungsfrei mit Calciumboranat reduziert werden²⁰. Die Anwendung dieses Reagenzes auf **20** führte ohne die Bildung von Nebenprodukten zum Alkohol **22**, der als TBDPSi-Ether geschützt wurde. Die nachfolgende Reduktion des Amids **23** verlief ohne Komplikationen, so daß das sekundäre Amin **25** auf diesem Weg, aber auch durch Silylierung von **24** und **13** zugänglich war.

Die Aufgabe bestand nun in der selektiven Abspaltung der Tosyl-Schutzfunktionen unter Erhaltung der Silylether-Gruppen, denn diese benötigten wir für die effiziente Isolierung des erwarteten chiralen Triamins. Zu diesem Zweck kamen nur reduktive Verfahren in Frage. Eine breit angelegte Prüfung entsprechender Deblockierungsmethoden ergab, daß nur die elektrochemische reduktive Tosyl-Spaltung hier mit Aussicht auf Erfolg angewandt werden konnte. Die kathodische Reduktion von Tosylamiden mit und ohne Mediatoren ist recht gut untersucht²¹. Dennoch war ein erheblicher Aufwand zur Optimierung erforderlich, bevor präparativ nutzbare und zuverlässige Spaltungsbedingungen gefunden wurden. Die Deblockierung der primären Amino-Gruppen in **25** wurde schließlich in Methanol an einer Quecksilber-Kathode bei einem Potential von -2.2 Volt (vs. SCE) unter kontinuierlicher Substratzugabe durchgeführt. Dabei ließ sich ein Durchsatz von 1 mmol/h erzielen.

Für den entscheidenden Schritt der Synthesesequenz, den doppelten Ringschluß des offenkettigen Triamins **26** zum bicyclischen Guanidin, hatten unsere früheren Versuche an ähnlichen Verbindungen ergeben⁵, daß sterisch wenig gehinderte Triamine mit Orthocarbonat, aber auch mit vielen anderen C_1 -Reagenzien der Oxidationsstufe $+4$ zum Bicyclus umgesetzt werden können. Die Ausbeuten sind nicht immer gut, weil speziell mit Orthocarbonat auch die Übertragung von Alkyl-Resten stattfindet²². Vor allem wegen der einfachen Durchführung sind diese Reaktionen dennoch attraktiv, insbesondere wenn man C_1 -Synthone mit hoher Elektrophilie am Zentralatom einsetzen kann. Wir haben deshalb die Ringschlußreaktion von **26** mit Trimethoxycarbenium-tetrafluoroborat²³ (**31**), Tris(thiomethyl)carbeniumtriflat (**32**) und dem Orthocarbaminsäureester **33**^{22b}) untersucht. Alle C_1 -Synthone bilden unter geeigneten Bedingungen (in DMF, Nitropropan, Acetonitril, $80\text{--}110^\circ\text{C}$) das gewünschte bicyclische Guanidin **28** in $40\text{--}60$ proz. Ausbeute. Eine häufige Nebenreaktion ist dabei die Spaltung der Si-

lylether-Schutzgruppe, die vermutlich eine Folge der beträchtlichen Lewis-Acidität der eingesetzten Reagenzien ist. Mildere Reaktionsbedingungen sind aber besonders einfach in einer zweistufigen Reaktionsführung zu erreichen⁵. Zunächst wird **26** in den cyclischen Thioharnstoff **29** umgewandelt, der dann nach Aktivierung durch *S*-Alkylierung intramolekular zum Bicyclus reagiert. Beim Einsatz von Thiocarbonyldiimidazol in der ersten Stufe erhielten wir selbst bei substöchiometrischem Einsatz beträchtliche Mengen Isothiocyanat **30**, das sich durch die IR-Bande bei $\tilde{\nu} = 2090\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen gab. Sauberere Umsetzungen ließen sich mit CS_2 oder noch besser mit Dimethyltrithiocarbonat erzielen. Das Zwischenprodukt **29** konnte dann im Eintopf-Verfahren nach Ansäuern mit Essigsäure zur dynamischen Blockierung der Amino-Funktion mit Methyljodid umgesetzt werden, wobei spontan die Cyclisierung zum Guanidin eintrat. Das sehr leicht kristallisierende Iodid-Salz von **28** läßt sich so in 73proz. Ausbeute (nach Umkristallisation) gewinnen.



Das Zielprodukt **3** unserer Synthese erhielten wir durch milde saure Hydrolyse des Bissilylethers **28** in nahezu quantitativer Ausbeute.

Obwohl alle Schritte dieser Synthesesequenz, die in bezug auf eine Racemisierung kritisch sein könnten, nach Literaturangaben oder aufgrund eigener Analysen racemisierungsfrei verlaufen waren, ist die Charakterisierung der stereochemischen Integrität des Endprodukts unabdingbar. Wir wählten hierfür das Bissilylether-Produkt **28**, da nach aller Erfahrung die als letzte Stufe erfolgende saure Hydrolyse von Silylether-Bindungen nicht zur Racemisierung chiraler Zentren in β -Stellung führt. Sollte im Zuge der Synthese partielle Racemisierung eingetreten sein, so erhält man bei der Tosylierung von **28** neben dem Tosylguanidin **34** auch

die diastereomeren Produkte **35** und **36**, die als Enantiomere durch HPLC voneinander nicht unterscheidbar sind, wohl aber von **34** abgetrennt werden können. Die HPLC-Analyse des Tosylierungs-Produktes von **28** im Vergleich zu seinem Diastereomer **35**, das auf einem anderen unabhängigen Syntheseweg erhalten worden war²⁴⁾ (250 × 4 Nucleosil RP 18; 15000 theoretische Böden, Trennfaktor $\alpha = 1.14$) ergab keinerlei Hinweis auf eine Verunreinigung mit den zu **34** diastereomeren **35/36**. Durch Zumischen von **35** wurde festgestellt, daß bereits 1% **35** im Produkt **34** leicht nachweisbar ist. Unser Syntheseprodukt **28** (und auch **3**) ist folglich zu > 98% diastereomerenrein. Darüberhinaus bestätigte die Kristallstrukturanalyse mittels anomaler Röntgenbeugung am Nitrat-Salz von **28** die (*S*)-Konfiguration beider Stereozentren²⁵⁾, die allerdings aufgrund der absoluten Konfiguration des *L*-Asparagin-Eduktes so erwartet werden mußte.

Ausgehend von Tosyl-*L*-asparagin **16**, einem bekannten Baustein aus dem „chiral pool“, kann das chirale bicyclische Guanidin **3** in hoher sterischer Reinheit und mit einer Gesamtausbeute von 20% aufgebaut werden. In der bereits publizierten Synthese von **3**⁸⁾ ist die spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +61.8$ ($c = 1.30$, H₂O) das einzige mitgeteilte stereochemische Merkmal. Im Vergleich mit dem hier berichteten Wert von $[\alpha]_D^{20} = +96.8$ ($c = 0.2$, H₂O) ziehen wir den Schluß, daß unsere Synthese von **3** nicht nur in Maßstab und Ausbeute, sondern auch in der konfigurativen Verlässlichkeit eine deutliche Verbesserung gegenüber dem bekannten Verfahren ist.

Wir danken für die Förderung dieser Arbeit durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und den *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

Acetonitril, Nitromethan, DMF und THF wurden in wasserfreier p. a.-Qualität wie die anderen Feinchemikalien von den Firmen Aldrich, Fluka und Merck bezogen; THF wurde vor Gebrauch zusätzlich von Benzophenonketyl destilliert. — Der Titer von Hydrid-Reagenzien und Carbonyldiimidazol wurde gasvolumetrisch bestimmt. — Reaktionen in organischen Lösungsmitteln wurden unter Reinstickstoff durchgeführt und chromatographisch verfolgt: DC auf Kieselgel 60 oder Al₂O₃ 60, neutral, Typ E (Merck); HPLC auf 250 × 4 Nucleosil RP-18 7 μ m (Macherey-Nagel) in Methanol/Wasser- oder Acetonitril/Wasser-Eluenten, die zusätzlich je 30 m N Ameisensäure und Natriumperchlorat enthielten. Instrument: Merck-Hitachi Pumpe 655 A-11 mit Knauer UV-Detektor 97.00 und Beckman Detektor 156 RI, sowie Kipp-Zonen Zweikanalschreiber BD41. — Schmelzpunkte sind mittels eines Fisher-Jones-Geräts bestimmt. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der TU München. — ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR: Bruker Spektrometer AM360 oder WP200. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die angegebenen δ -Werte auf internes TMS oder DSS (in D₂O). Die Zuordnung der mit * gekennzeichneten Signale ist austauschbar. — IR: Perkin-Elmer 157G. — ORD: ORD-Photometer J5 der Fa. Jasco. — MS: Varian CH5, (70 eV). — Für die elektrolytischen Reduktionen wurden die Potentiostaten MP75 und MP81 der Fa. Bank und Kalomel-Bezugselektroden in selbstgebaute Elektrolysezellen mit Quecksilber-Kathode und Platin-Netzanode verwendet.

(2*S*)-4-Amino-2-(benzyloxycarbonylamino)butansäure-benzylester-hydrochlorid (**7**): Zu einer zweiphasigen Mischung aus 27.1 g (63.0 mmol) [Bis(trifluoracetoxy)iodo]benzol, 30 ml Acetonitril und 70 ml Wasser wird eine Lösung von 17.7 g (47.8 mmol) *Z*-*L*-Glutamin-benzylester¹⁴⁾ in 80 ml Acetonitril gegeben und die nun homogene Lösung 3 d bei Raumtemp. gerührt. Man engt i. Vak. bei 35°C auf das halbe Volumen ein, setzt 300 ml Wasser und 30 ml konz. Salzsäure zu und extrahiert mit Ether (2 × 100 ml). Die organische Phase wird mit 0.5 N HCl extrahiert, und die vereinigten wäßrigen Lösungen werden i. Vak. zur Trockene gebracht; Kristallisation des klebrigen Feststoffs aus Toluol. — Ausb. 10.5 g (58%), Schmp. 100–102°C. — HPLC (50% MeOH): $R_f = 13.5$ ml. — DC [Al₂O₃, CHCl₃/MeOH (9:1)]: $R_f = 0.57$. — ¹H-NMR (360 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 7.35$ – 7.25 (m, 10H, arom. H), 5.20 und 5.15 (je d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂Ar), 5.09 (s, 2H, CH₂Ar), 4.36 (m, 1H, 2-H), 3.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, NCH₂), 2.24 und 2.05 (je m, 1H, 3-H). — ¹³C-NMR (90 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 172.3$ (Ester-CO), 158.6 (Urethan-CO), 137.8, 136.8, 129.5, 129.42, 129.36, 129.23, 129.02, 128.76 (arom. C), 68.3, 67.8 (OCH₂), 53.0 (C-2), 37.8 (C-4), 30.3 (C-3).

(2*S,8S*)-2,8-Bis(benzyloxycarbonylamino)-4-oxo-5-azonanandisäure-dibenzylester (**8**): Eine Suspension von 4.42 g (16.8 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid in 5 ml CH₂Cl₂ wird unter kräftigem Rühren mit einer Lösung von 5.30 g (14.0 mmol) **4**¹¹⁾, 5.00 g (14.0 mmol) **7** und 10 ml (56.0 mmol) Ethyldiisopropylamin (EDIPA) in 230 ml CH₂Cl₂ innerhalb 15 min bei Raumtemp. versetzt und dann die Mischung noch eine weitere Stunde gerührt. Man schüttelt mit 1 N HCl (3 × 80 ml), Wasser (3 × 80 ml) und ges. NaCl-Lösung (80 ml) aus, trocknet die organische Phase (MgSO₄) und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der verbleibende braune Feststoff wird aus CCl₄ umkristallisiert. — Ausb. 6.00 g (63%), Schmp. 138–140°C. — HPLC (75% MeOH): $R_f = 10.2$ ml. — DC (Al₂O₃, CHCl₃): $R_f = 0.3$. — ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ – 7.29 (br. 20H, arom. H), 6.35 (br., 1H, NHCH₂), 6.13, 5.67 (je d, $J = 8$ Hz, 1H, ZNH), 5.15, 5.11 (je s, 4H, ArCH₂), 4.66–4.52 und 4.45–4.30 (je m, 1H, 2-H, 8-H), 3.68–3.43 und 3.00–2.80 (je m, 1H, 6-H) 2.83 und 2.61 (je dd, $J = 4$ Hz/16 Hz, 1H, 3-H), 2.18–1.85 und 1.77–1.52 (je m, 1H, 7-H). — ¹³C-NMR (22.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.8$, 171.0 (Ester-CO), 169.8 (C-4), 156.4, 156.1 (Urethan-CO), 136.2, 136.0, 135.4, 135.0, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9 (arom. C), 67.4, 67.3, 66.9 (ArCH₂), 51.6, 51.0 (C-2*, C-8*), 37.7, 35.6 (C-3*, C-6*), 32.6 (C-7).

C₃₈H₃₉N₃O₉ (681.8) Ber. C 66.94 H 5.78 N 6.16
Gef. C 66.66 H 5.72 N 6.04

(2*S,8S*)-2,8-Diamino-4-oxo-5-azonanandisäure-bis(hydrobromid) (**11**·2 Br[⊖]): 6.00 g (8.8 mmol) **8** werden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 50 ml 32proz. HBr in Eisessig versetzt. Nachdem zunächst 30 min bei Raumtemp. gerührt wurde, erwärmt man für 18 h auf 50°C. Man kühlt ab, fügt 250 ml trockenen Ether zu und filtriert den Niederschlag unter Feuchtigkeitsausschluß ab. Die Reinigung erfolgt durch Umfällen aus Ethanol/Ether. — Ausb. 3.05 g (98%), Schmp. > 100°C (Zers.). — ¹H-NMR (200 MHz, D₂O): $\delta = 4.57$ (dd, $J = 5.2$ Hz/9.2 Hz, 1H, 2-H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, 8-H), 3.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 6-H), 3.34 (dd, $J = 18$ Hz/9.2 Hz, 1H, 3-H), 2.95 (dd, $J = 18$ Hz/5.6 Hz, 1H, 6-H), 2.38–2.08 (m, 2H, 7-H). — ¹³C-NMR [22.6 MHz, D₂O, δ (tBuOH) = 31.1]: $\delta = 177.8$, 176.3 (CO₂H), 173.3 (Amid-CO), 53.0, 50.1 (C-2*, C-8*), 37.8, 35.5 (C-3*, C-6*), 29.9 (C-7).

(2*S,8S*)-2,8-Diamino-4-oxo-5-azonanandisäure-dibenzylester-bis(hydrobromid) (**12**·2 Br[⊖]): 340 mg (0.5 mmol) **8** werden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 2 ml 32proz. HBr in Eisessig bei Raumtemp. versetzt. Man rührt 20 min, setzt 5 ml Ether zu und läßt den Nie-

derschlag 20 min bei ca. 4°C absitzen. Das ausgefallene Produkt wird unter Stickstoff filtriert und mit Ether gewaschen. — Ausb. 253 mg (92%). — HPLC (linearer Gradient 50→80proz. Methanol innerhalb 8 min, Fließrate 1.5 ml/min): $R_v = 5.76$ ml (Benzylbromid: $R_v = 13.9$ ml; **8**: $R_v = 17.5$ ml). — DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (3:2)]: $R_f = 0.67$. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420$ cm^{-1} (NH_2^{\oplus}), 1710 (Ester-CO). — $^1\text{H-NMR}$ [D_2O , $\delta(\text{tBuOH}) = 1.23$]: $\delta = 7.50$ (m, 5H, arom. H), 7.42 (m, 5H, arom. H), 5.33 (s, 4H, ArCH_2), 4.70–3.75 (m, 4H, 2-H, 6-H, 8-H), 3.50–2.93 (m, 2H, 3-H), 2.47–1.83 (m, 2H, 7-H).

(2*S*,8*S*)-2,8-Bis[(4-methylphenyl)sulfonylamino]-4-oxo-5-azano-*n*-andisäure (**10**): Zu 1.98 g (5.60 mmol) $\text{11} \cdot 2\text{Br}^{\ominus}$, gelöst in 25 ml 1 N NaOH, wird eine Lösung von 3.40 g (17.2 mmol) Tosylchlorid in 20 ml Aceton gegeben. Man hält die Mischung während 5 h durch Zugabe von 1 N NaOH (pH-Stat) bei pH=8.8, filtriert dann von nicht umgesetztem Tosylchlorid ab, engt die Lösung i. Vak. ein und säuert auf pH = 2.0 mit Salzsäure an. Das ölige Produkt wird von der Wasserphase abgetrennt und durch Lösen in NaOH und Fällen mit Salzsäure gereinigt. Der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Ethanol entwässert und von Salzresten durch Filtration befreit. Eindampfen ergibt 2.04 g (67%) glasartigen Feststoff. — HPLC (50proz. Methanol): $R_v = 9.0$ ml. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3680$ – 2200 cm^{-1} (CO_2H), 1720 (CO), 1640, 1550, (Amid-CO). — $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, [D_4]Methanol): $\delta = 7.74$ (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. H), 4.19 (dd, $J = 6$ Hz, 1H, 2*-H), 3.84 (dd, $J = 5$ Hz/9 Hz, 1H, 8*-H), 3.35–3.00 (m, 2H, 6-H), 2.70, 2.57 (je m, 1H, 3-H), 2.40 (s, 6H, ArCH_3), 2.05–1.55 (m, 2H, 7-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ [D_2O], $\delta(\text{CD}_3\text{CN}) = 1.2$): $\delta = 173.2$, 172.5 (C-1, C-9), 171.5 (C-4), 144.6, 138.2, 130.5, 127.7 (arom. C), 54.4, 53.4 (C-2*, C-8*), 39.4, 36.1 (C-3*, C-6*), 33.0 (C-7), 21.5 (ArCH_3).

(2*S*,8*S*)-2,8-Bis[(4-methylphenyl)sulfonylamino]-5-aza-1,9-*n*-nandiol-hydrochlorid (**13**·HCl): Eine Lösung von 890 mg (1.64 mmol) **10** in 30 ml absol. THF wird unter Eiskühlung mit 20 ml 1 M BH_3 in THF versetzt. Nach Ende der Gasentwicklung rührt man 24 h bei Raumtemp. Überschüssiges BH_3 wird vorsichtig (H_2 -Entwicklung!) durch Zugabe von 5 ml Methanol, dann durch kurzes Erhitzen zum Sieden mit 10 ml 7proz. HCl in Methanol zersetzt. Man engt i. Vak. ein, nimmt den öligen Rückstand in Wasser auf und extrahiert mit Ether (2 × 30 ml). Bei der Lyophilisation der klaren wäßrigen Phase erhält man 854 mg (97%). — HPLC (45proz. Methanol): $R_v = 10.2$ ml. — $^1\text{H-NMR}$ [360 MHz, D_2O , $\delta(\text{CH}_3\text{CN}) = 1.90$]: $\delta = 7.47$ (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. H), 3.25–3.10 (m, 4H, 1-H, 9-H), 2.68 (m, 2H, 8-H), 2.21 (s, 6H, ArCH_3), 1.98–1.68 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.27–1.15, 1.07–0.92 (je m, 2H, 3-H, 7-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (90.5 MHz, [D_4]Methanol, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.0$): $\delta = 144.9$, 139.4, 130.8, 128.2 (arom. C), 64.5 (C-1, C-9), 54.1 (C-2, C-8), 46.1 (C-4, C-6), 29.8 (C-3, C-7), 21.4 (ArCH_3).

(*S*)-*N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]asparaginsäure-1-methylester (**17**): 35.0 g (122 mmol) **16**¹⁷⁾ werden mit 500 μl Sulfurylchlorid in 250 ml absol. Methanol suspendiert und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Man engt i. Vak. ein, schlämmt den festen Rückstand in 350 ml ges. NaHCO_3 -Lösung auf, filtriert und wäscht mit Wasser. Umkristallisation des Rückstands aus 50proz. Methanol ergibt 31.2 g (85%) Tosyl-L-asparagin- α -methylester vom Schmp. 184–185°C (Lit.^{17b)} 181°C). 17.7 g (59 mmol) davon werden in 300 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren 14.0 g (105 mmol) NOHSO_4 in 10 Portionen innerhalb 2 h eingetragen. Man hält die Temp. bei <25°C und rührt nach dem Ende der Zugabe noch 30 min bei Raumtemp. Dann setzt man 2.5 g Harnstoff in 4 Portionen innerhalb 45 min zu und rührt eine weitere Stunde. An-

schließend wird von wenig flockigem Niederschlag abfiltriert und die Lösung i. Vak. bei 60°C konzentriert. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in 80 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 0.1 N HCl (40 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält ein langsam kristallisierendes Öl, das aus Diisopropyl-ether umkristallisiert wird. — Ausb. 14.4 g (81%), Schmp. 91–93°C. — HPLC (40proz. Methanol): $R_v = 11.0$ ml. — $[\alpha]_D^{20} = +27.2$ ($c = 1$, CHCl_3). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1740$ cm^{-1} (Ester-CO), 1690 (Carbonsäure-CO). — $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 6.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 4.15 (dt, $J = 8$ Hz/4 Hz, 1H, 2-H), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, $J = 4$ Hz/18 Hz, 1H, 3-H), 2.91 (dd, $J = 4$ Hz/18 Hz, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, ArCH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.6$ (C-1), 170.4 (C-4), 143.8, 136.6, 129.6, 127.2 (arom. C), 53.0 (OCH_3), 51.9 (C-2), 37.6 (C-3), 21.5 (ArCH_3). — MS: m/z (%) = 301 (0.12) [M^+], 242 (100) [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$], 173 (6), 155 (57) [$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$], 146 (13) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$], 91 (76) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ (301.3) Ber. C 47.80 H 5.03 N 4.65
Gef. C 48.13 H 4.88 N 4.83

(*S*)-4-Amino-2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]butanol (**18**): Zu einer feinen Suspension von 57.3 g (200 mmol) **15**^{17a)} in 1.2 l absol. THF tropft man unter mechanischem Rühren während 1 h 87 ml (800 mmol) 9.2 M BH_3 in Dimethylsulfid. Über eine 40-cm-Vigreux-Kolonnen werden 200 ml aus dieser Mischung abdestilliert, und der Rest anschließend 44 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man vorsichtig (heftige Gasentwicklung!) 50 ml Methanol, dann 150 ml 5proz. methanolische HCl zu und erhitzt 30 min zum Sieden. Die nun klare Lösung wird eingengt, der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen und mit Ether (2 × 200 ml) extrahiert. Man sättigt die wäßrige Phase mit NaCl und stellt den pH-Wert mit 4 N NaOH auf 10.5–11.0 ein. Nach Absitzen innerhalb ca. 12 h bei ca. 4°C wird filtriert, der Filterkuchen mit wenig Wasser gewaschen, über P_2O_5 getrocknet und extraktiv aus Toluol umkristallisiert. — Ausb. 36.8 g (71%), Schmp. 158–159°C. — HPLC (30proz. Methanol): $R_v = 7.0$ ml. — $[\alpha]_D^{20} = -3.9$ ($c = 2$, Methanol). — $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 7.37 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 3.33 (m, 2H, 1-H), 3.30–3.15 (m, 1H, 2-H), 2.63–2.42 (m, 2H, 4-H), 2.37 (s, 3H, ArCH_3), 1.72–1.35 (m, 2H, 3-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ ([D_4]Methanol): $\delta = 144.5$, 140.0, 130.6, 127.9 (arom. C), 65.3 (C-1), 54.4 (C-2), 38.8 (C-4), 35.7 (C-3), 21.4 (ArCH_3). — MS: m/z (%) = 258 (0.1) [M^+], 227 (25) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$], 198 (33), 155 (21) [$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$], 103 (16), 91 (45), 60 (48), 45 (28), 30 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_3$ (258.4) Ber. C 51.13 H 7.04 N 10.84
Gef. C 51.51 H 6.92 N 11.05

Das Amin **18** kann durch Lösen in methanolischer HCl und Eindampfen in das Hydrochlorid übergeführt werden.

18·HCl: Schmp. 164–165°C. — $[\alpha]_D^{20} = +27.9$ ($c = 1.06$, Methanol).

{(*S*)-4-Amino-2-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]butyl}{*tert*-butyldiphenylsilyl}ether (**19**): Zu einer Lösung von 37.3 g (127 mmol) **18** und 21.8 g (317 mmol) Imidazol in 250 ml DMF werden bei 20–25°C innerhalb von 20 min 39.5 ml (152 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft, und dann wird weitere 15 min bei Raumtemp. gerührt. Man verdünnt mit Wasser (250 ml) und extrahiert die Mischung mit Ether (2 × 100 ml). Anschließend alkalisierst man die Wasserphase mit 50 ml 4 N NaOH und extrahiert das Produkt mit CH_2Cl_2 (2 × 100 ml). Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Spuren DMF lassen sich aus dem gelben Öl im Kugelrohr (65°C/0.1 Torr) entfernen. — Ausb. 62.7 g (99% als Rohprodukt); Ver-

suche zur Reinigung durch Kurzweg-Destillation führen zur Zersetzung. – HPLC (75proz. Methanol): $R_v = 6.2$ ml. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 7.57–7.30 (m, 10H, C_6H_5), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. H), 3.52–3.28 (m, 3H, 1-H, 2-H), 2.97–2.62 (m, 2H, 4-H), 2.38 (s, 3H, ArCH_3), 1.87–1.58 (m, 2H, 3-H), 1.00 (s, 9H, *t*-Bu). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 143.0$, 138.1, 135.5, 134.8, 132.9, 129.8, 129.6, 127.7, 126.9 (arom. C), 65.3 (C-1), 53.5 (C-2), 28.0 (C-4), 33.6 (C-3), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (ArCH_3), 19.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

(2*S*,8*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,8-bis[4-methylphenyl]-sulfonylamino]-4-oxo-5-azanonansäure-methylester (**20**): Eine Lösung von 16.80 g (56 mmol) **17** in 150 ml trockenem CH_2Cl_2 wird mit 10.15 g (56 mmol) 89proz. Carbonyldiimidazol in 100 ml CH_2Cl_2 versetzt und bei Raumtemp. gerührt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat (ca. 45 min). Man tropft dann 26.60 g (54 mmol) **19** in 250 ml CH_2Cl_2 zu und rührt weitere 90 min. Das Lösungsmittel wird dann i. Vak. entfernt und der Rückstand in 125 ml Methanol gelöst. Man verteilt diese Lösung zwischen 250 ml CCl_4 und 125 ml 2.5proz. Citronensäure und trennt die organische Phase ab. Diese wird nun mit Methanol/2.5proz. Citronensäure (1:1) extrahiert (3 × 250 ml), mit 0.5 N NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. cingeengt. Es verbleibt ein schwach orangefarbener Feststoff, der analytisch rein ist. – Ausb. 41.40 g (99%). – HPLC (75proz. Methanol): $R_v = 20.7$ ml. – DC [Al_2O_3 , Benzol/Ethylacetat (1:1)]: $R_f = 0.53$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} (br., NH), 1745 (Ester-CO), 1660, 1545 (Amid-CO). – $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74$ –7.69 (m, 4H, arom. H), 7.49–7.19 (m, ca. 14H, arom. H), 6.65 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CONH), 5.89 (d, $J = 7$ Hz, 1H, TosNH), 5.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H, TosNH), 4.10–4.03 (m, 1H, 2-H), 3.69–3.59 (m, 1H, 8-H), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.46–3.36 (m, 1H, 6-H), 3.32 (dd, $J = 2$ Hz/10 Hz, 1H, 9-H), 3.29–3.18 (m, 1H, 6-H), 3.11 (dd, $J = 4$ Hz/10 Hz, 1H, 9-H), 2.89 (dd, $J = 4$ Hz/15 Hz, 1H, 3-H), 2.78 (dd, $J = 5$ Hz/15 Hz, 1H, 3-H), 2.40 (s, 3H, ArCH_3), 2.38 (s, 3H, ArCH_3), 1.89–1.68 (m, 2H, 7-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (Ester-CO), 169.2 (Amid-CO), 143.6, 143.5, 137.5, 136.8, 135.4, 132.7, 132.4, 129.9, 129.6, 127.9, 127.8, 127.2, 126.9 (arom. C), 64.9 (C-9), 52.7 (OCH_3 und C-8), 52.5 (C-2), 39.4 (C-6), 36.1 (C-3), 31.8 (C-7), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (ArCH_3), 19.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – MS: m/z (%) = 691 (24), 690 (54), 534 (42), 519 (17), 457 (17), 456 (52), 441 (33), 352 (26), 210 (19), 199 (38), 155 (31), 139 (18), 135 (19), 92 (28), 91 (100), 65 (16).

$\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$ (780.1) Ber. C 60.04 H 6.34 N 5.39
Gef. C 60.02 H 6.15 N 5.55

(2*S*,8*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,8-bis[4-methylphenyl]-sulfonylamino]-5-azanonanol (**24**): Eine Lösung von 720 mg (0.92 mmol) **20** in 15 ml absol. THF wird vorsichtig mit 8.1 ml 0.78 M BH_3 in THF (6.3 mmol) versetzt. Anschließend erhitzt man 80 min zum Rückfluß, läßt abkühlen und zerstört überschüssiges BH_3 durch Zugabe von 4 ml 5proz. methanolischer Essigsäure und kurzes Erwärmen. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt [100 g Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ (95:5) + 1% Essigsäure]. – Ausb. 243 mg (33%). – HPLC (67proz. CH_3CN): $R_v = 9.0$ ml. – DC [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (85:15) + 3% ($\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$]: $R_f = 0.26$. – $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$, 7.63 (je d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. Tos-H), 7.50–7.28 (m, 10H, arom. H), 7.26, 7.13 (je d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. Tos-H), 3.35 (m, 5H, 1-H, 8-H, 9-H), 3.21 (dd, $J = 5.3$ Hz/10.7 Hz, 1H, 2-H), 2.65 (m, 4H, 4-H, 6-H), 2.38, 2.39 (je s, 3H, ArCH_3), 1.76 (m, 3H, 3-H, 7-H), 1.66 (m, 1H, 3*-H, 7*-H), 0.98 (s, 9H, *t*Bu). – $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.48$, 143.40, 137.66, 137.58, 135.49, 135.45, 132.68, 132.56, 130.00, 129.94, 129.83, 129.78, 127.87, 127.81, 127.09, 126.90 (arom. C), 64.87, 64.12

(C-1*, C-9*), 53.64, 52.96 (C-2*, C-8*), 45.36, 44.80 (C-4*, C-6*), 31.46, 30.74 (C-3*, C-7*), 26.88 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.53 (ArCH_3), 19.24 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

(2*S*,8*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,8-bis[4-methylphenyl]-sulfonylamino]-4-oxo-5-azanonanol (**22**): Zu 200 ml kaltem (-10°C) absol. Ethanol werden nacheinander 28.7 g (259 mmol) feingepulvertes CaCl_2 und 19.6 g (517 mmol) NaBH_4 gegeben, und die Mischung wird 1 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend tropft man eine vorgekühlte Lösung von 40.3 g (51.7 mmol) **20** in 200 ml absol. Ethanol innerhalb 30 min zu und rührt dann noch 2 h bei -5°C . Überschüssiges Reagenz wird dann durch vorsichtige Zugabe von 400 ml 0.5 N HCl zersetzt, der pH-Wert mit 3 N HCl auf 3.0 eingestellt und diese Phase mit CCl_4 extrahiert (3 × 200 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden gewaschen (2 × 250 ml Wasser), getrocknet, und das Lösungsmittel wird zuletzt bei $60^\circ\text{C}/0.1$ Torr entfernt. – Ausb. 34.6 g (89%) farbloses glasartiges Produkt. – HPLC (80proz. Methanol): $R_v = 10.1$ ml. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} (br., OH), 1650, 1550 (Amid-CO). – $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$, 7.68 (je d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. Tos-H), 7.49–7.30 (m, 10H, arom. H), 7.26, 7.16 (je d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. Tos-H), 6.84 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CONH), 6.03 (d, $J = 7$ Hz, 1H, TosNH), 5.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H, TosNH), 3.94 (br. s, ca. 1H, OH), 3.64–3.49 (m, 3H, 1*-H, 2*-H, 6-H), 3.49–3.37 (m, 2H, 1*-H, 8*-H), 3.32 (dd, $J = 2.5$ Hz/10 Hz, 1H, 9-H), 3.32–3.18 (m, 1H, 6-H), 3.13 (dd, $J = 4$ Hz/10 Hz, 1H, 9-H), 2.58 (dd, $J = 6$ Hz/15 Hz, 1H, 3-H), 2.41 (dd, $J = 4$ Hz/15 Hz, 1H, 3-H), 2.38–2.36 (je s, 3H, ArCH_3), 1.89–1.68 (m, 2H, 7-H), 1.00 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1$ (C-4), 143.4, 137.62, 137.52, 135.4, 132.71, 132.54, 129.90, 129.81, 129.73, 127.79, 127.72, 127.70, 126.80 (arom. C), 64.9 (C-9*), 64.2 (C-1*), 52.85 (C-8), 52.17 (C-2), 39.2 (C-3), 36.3 (C-6), 31.6 (C-7), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (ArCH_3), 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$ (752.1) Ber. C 60.68 H 6.58 N 5.59
Gef. C 60.37 H 6.40 N 5.20

(3*S*,3'*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-*N*-{4'-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3'-[4-methylphenyl]sulfonylamino]butyl}-3-[4-methylphenyl]sulfonylamino]butansäureamid (**23**): 40.8 g (54 mmol) **22** und 7.40 g (108 mmol) Imidazol werden in 350 ml absol. DMF gelöst und bei Raumtemp. mit 14.9 g (54 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt. Nach 2 h setzt man 85 ml Wasser zu und schüttelt die Lösung mit Hexan aus (4 × 250 ml). Das Produkt wird anschließend mit Ether (3 × 250 ml) aus der DMF/ H_2O -Phase extrahiert. Man wäscht die vereinigten Ether-Phasen mit Wasser (2 × 250 ml), trocknet und entfernt das Lösungsmittel i. Vak., zuletzt bei $60^\circ\text{C}/0.1$ Torr. – Ausb. 40.8 g (76%) glasartiges Produkt. – DC [Al_2O_3 , Toluol/Ethylacetat (5:2)]: $R_f = 0.38$. – HPLC (linearer Gradient 80 → 90proz. Methanol innerhalb 10 min, Fließrate 1.5 ml/min): $R_v = 26.7$ ml (*tert*-Butyldiphenylsilanol: $R_v = 6.9$ ml; **23**: $R_v = 6.7$ ml). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ cm^{-1} , 3300 (NH), 1660, 1540 (Amid-CO). – $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ –7.10 (m, ca. 28H, arom. H), 6.58 (br. t, 1H, CONH), 5.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H, TosNH), 5.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, TosNH), 3.75–3.65 (m, 1H, 3-H), 3.56 (dd, $J = 4$ Hz/10 Hz, 1H, 4-H), 3.45 (dd, $J = 6$ Hz/10 Hz, 1H, 4-H), 3.45–3.28 (m, 3H, 1'-H, 3'-H), 3.28 (dd, $J = 2$ Hz/10 Hz, 1H, 4'-H), 3.14 (dd, $J = 4$ Hz/10 Hz, 1H, 4'-H), 2.50 (dd, $J = 6$ Hz/15 Hz, 1H, 2-H), 2.41 (dd, $J = 5$ Hz/15 Hz, 1H, 2-H), 2.38, 2.36 (je s, 3H, ArCH_3), 1.91–1.65 (m, 2H, 2'-H), 0.98 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3$ (C=O), 143.4, 143.1, 138.0, 135.4, 134.8, 132.9, 132.7, 132.5, 129.9, 129.8, 129.6, 127.8, 127.7, 126.9, 126.7, (arom. C), 65.1, 64.8, (C-4*, C-4**), 53.3, 52.7 (C-3*, C-3**), 38.0 (C-2), 36.4 (C-1'), 31.9 (C-2'), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (ArCH_3), 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

(3*S*)-Bis[4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-[(4-methylphenyl)sulfonylamino]butyl]amin (**25**): Zu 38.5 g (39 mmol) **23** in 400 ml absol. THF gibt man 20.6 ml (194 mmol) 9.45 M BH₃ in Dimethylsulfid und erhitzt dann 1 h zum Rückfluß. Man kühlt ab und tropft diese Lösung zu 200 ml kaltem Methanol ($T < -20^{\circ}\text{C}$). Die flüchtigen Komponenten werden i. Vak. – zuletzt bei 0.1 Torr – entfernt. Man erhält so 37.9 g eines leicht klebrigen Feststoffs, der chromatographisch einheitlich ist, aber nicht kristallisiert werden konnte. – DC [Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol (95:5)]: $R_f = 0.43$. – HPLC (linearer Gradient von 80→90proz. Methanol innerhalb 5 min, Fließrate 1.5 ml/min): $R_v = 14.7$ ml (**23**: $R_v = 21.8$ ml). – ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. Tos), 7.57–7.30 (m, 20H, arom. H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. Tos), 3.52 (dd, $J = 2$ Hz/10 Hz, 2H, 4-H), 3.40–3.29 (m, 2H, 3-H), 3.31 (dd, $J = 6$ Hz/10 Hz, 2H, 4-H), 2.67–2.55 und 2.49–2.39 (je m, 2H, 1-H), 2.38 (s, 6H, ArCH₃), 1.76–1.54 (m, 4H, 2-H), 1.01 [s, ca. 18H, C(CH₃)₃]. – ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.1, 138.0, 135.5, 133.0, 132.9, 129.8, 129.7, 127.8, 127.7, 126.9$ (arom. C), 65.1 (C-4), 53.8 (C-3), 45.7 (C-1), 30.7 (C-2), 26.9 [C(CH₃)₃], 21.5 (ArCH₃), 19.2 [C(CH₃)₃].

(3*S*)-Bis[3-amino-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxybutyl)]amin (**26**): In der auf 20°C thermostatisierten Elektrolysezelle (250 ml) werden 160 ml 0.2 N Tetramethylammonium-chlorid in Methanol unter N₂ bei –2.20 V gegen SCE bis zur Stromkonstanz vorelektrolysiert. Dann gibt man innerhalb 4 h kontinuierlich eine Lösung von 9.0 g (9.24 mmol) **25** in 18 ml Leitsalzlösung zu. Die Zellspannung regelt sich auf ca. 10 V ein, während der Strom durchschnittlich 270 mA beträgt. 4 h nach Ende der Zugabe schaltet man ab, stellt mit Salzsäure auf pH = 10, verdünnt die Reaktionslösung mit Wasser auf 320 ml und extrahiert das Produkt mit CCl₄ (140 ml, 60 ml). Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen (2 × 50 ml) und dann mit 100 ml 0.5 N HCl/Methanol (1:1) und 50proz. Methanol (3 × 50 ml) extrahiert. Man stellt den pH-Wert der wäßrigen Phase mit 1 N NaOH auf 3 ein, fügt 200 ml 1 N NaCl-Lösung zu und läßt das zunächst ölig ausgefallene Produkt bei ca. 4°C kristallisieren. Nach Trocknung und Kristallisation aus CH₃CN werden 4.78 g (67%) **26**·3HCl erhalten. – Schmp. 188–192°C. – HPLC (85proz. Methanol): $R_v = 3.9$ ml (**25**: $R_v = 14.9$ ml). – $[\alpha]_D^{20} = +1.3$ ($c = 2.5$, Methanol). – ¹H-NMR (360 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 7.86$ –7.72 (m, 8H, arom. H), 7.49–7.43 (m, 12H, arom. H), 3.87 (dd, $J = 4$ Hz/11 Hz, 2H, 4-H), 3.74 (dd, $J = 5$ Hz/11 Hz, 2H, 4-H), 3.58–3.49 (m, 2H, 3-H), 3.08–2.88 (m, 4H, 1-H), 2.18–2.07 (m, 4H, 2-H), 1.10 [s, 18H, C(CH₃)₃]. – ¹³C-NMR (90 MHz, [D₄]Methanol): $\delta = 136.7, 133.5, 131.4, 129.2$ (arom. C), 64.7 (C-4), 51.9 (C-3), 45.5 (C-1), 27.6 (C-2), 27.4 [C(CH₃)₃], 20.0 [C(CH₃)₃].

Durch Extraktion einer alkalisierten Lösung des Trishydrochlorids in Methanol/Wasser (1:1) mit Toluol kann das freie Amin als farbloses Öl gewonnen werden. – $[\alpha]_D^{20} = +0.82$ ($c = 1.95$, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ –7.63 (m, 8H, arom. H), 7.46–7.34 (m, 12H, arom. H), 3.57 (dd, $J = 4$ Hz/10 Hz, 2H, 4-H), 3.41 (dd, $J = 7$ Hz/10 Hz, 2H, 4-H), 2.98–2.89 (m, 2H, 3-H), 2.66 (t, 7 Hz, 4H, 1-H), 1.85–1.66 (br., 5H, NH), 1.63–1.53 und 1.47–1.36 (je m, 2H, 2-H), 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃]. – ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.6, 133.7, 129.7, 127.7$, (arom. C), 69.6 (C-4), 52.1 (C-3), 47.4 (C-1), 33.5 (C-2), 26.9 [C(CH₃)₃], 19.3 [C(CH₃)₃].

(2*S,8S*)-2,8-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-pyrimidin-1,2-*a*]pyrimidin-hydroiodid (**28**·I[⊖]): Eine Lösung von 7.30 g (10.9 mmol) **26** in 150 ml Nitromethan wird zum Sieden erhitzt. Man tropft nun innerhalb 50 min 1.48 ml (13.7 mmol) Dimethyltrithiocarbonat zu, wobei das entwickelte Methanthiol mit dem N₂-Strom in eine Waschflasche mit alkalischem H₂O₂ ein-

geleitet wird. Die kurz abgekühlte Lösung wird mit 2.5 ml Eisessig und dann mit 1.36 ml (21.9 mmol) Methyljodid versetzt. Man rührt 2 h bei 60°C und engt dann im Rotationsverdampfer auf ein Viertel ein. Beim Abkühlen – zuletzt auf –10°C – fällt das Produkt **28** kristallin aus. Filtration und Umkristallisation aus Acetonitril ergeben 6.40 g (73%) grobe gelbliche Prismen. – Schmp. 206–207°C. – $[\alpha]_D^{20} = +34.4$ ($c = 2.38$, Methanol). – HPLC (85proz. Methanol): $R_v = 9.6$ ml. – DC [Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol (95:5)]: $R_f = 0.65$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300$ –2780 cm⁻¹ (NH···I[⊖]), 1660, 1630 (Guanidin). – ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ –7.60 (m, 8H, arom. H), 7.45–7.38 (m, 12H, arom. H), 3.83 (dd, $J = 3$ Hz/10 Hz, 2H, CHO), 3.59 (dd, $J = 7$ Hz/10 Hz, 2H, CHO), 3.61–3.52 (m, 2H, 2-H, 8-H), 3.23–3.14 und 3.14–3.04 (je m, 2H, 4-H, 6-H), 2.03–1.87 (m, 4H, 3-H, 7-H), 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃]. – ¹³C-NMR (90 MHz, [D₃]Acetonitril, $\delta(\text{CH}_3\text{CN}) = 1.30$): $\delta = 152.4$ (C-10), 136.6, 136.5, 134.1, 134.0, 131.0, 129.0 (arom. C), 66.9 (CO), 51.0 (C-2, C-8), 46.0 (C-4, C-6), 27.4 [C(CH₃)₃], 23.5 (C-3, C-7), 19.9 [C(CH₃)₃].

C₄₁H₅₄N₃O₂Si₂ (804.1) Ber. C 61.24 H 6.78 N 5.23
Gef. C 61.06 H 6.58 N 5.24

(2*S,8S*)-3,4,6,7,8,9-Hexahydro-2,8-bis(hydroxymethyl)-2*H*-pyrimidin-1,2-*a*]pyrimidin-hydrochlorid (**3**): 500 mg (0.62 mmol) **30** in 5 ml Methanol/Acetonitril (1:1) werden durch Filtration an 7 ml Anionenaustauscher (Serdolit AS-6), Cl[⊖]-Form in das Chlorid-Salz übergeführt. Das Eluat wird eingengt und in 10 ml einer Mischung aus 3 N HCl und Acetonitril (1:2) gelöst und 48 h bei Raumtemp. gelagert. Dann entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., nimmt den Rückstand in 6 ml Wasser auf und extrahiert mit CCl₄ (2 × 6 ml). Die Wasserphase wird lyophilisiert und das zurückbleibende Pulver aus Ethanol/Hexan kristallisiert. – Ausb. 130 mg (89%) schwach gelbe Kristalle. – Schmp. 178–179°C. – $[\alpha]_D^{20} = +96.8$ ($c = 0.2$, H₂O) <Lit.⁸⁾ $[\alpha]_D^{20} = +61.8$ ($c = 1.3$, H₂O)>. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3330$ cm⁻¹ (OH), 1625, 1605 (Guanidin-C–N). – ¹H-NMR (360 MHz, D₂O): $\delta = 3.68$ (m, 2H, CHO), 3.54 (m, 4H, CHO, 2-H, 8-H), 3.48 (m, 4H, 4-H, 6-H), 2.05 und 1.85 (je m, 2H, 3-H, 7-H). – ¹³C-NMR [90 MHz, D₂O, $\delta(\text{tBuOH}) = 31.1$]: $\delta = 151.2$ (Guanidin-C), 64.9 (CO), 51.1 (C-2, C-8), 46.4 (C-4, C-6), 23.6 (C-3, C-7).

C₉H₁₈ClN₃O₂ (235.8) Ber. C 45.85 H 7.71 N 17.83
Gef. C 45.70 H 7.71 N 17.63

(2*S,8S*)-2,8-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-9-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2*H*-pyrimidin-1,2-*a*]pyrimidin (**34**): 10 mg (12.4 μmol) **28** werden in 400 μl Aceton und 100 μl Wasser unter Zusatz von 3.5 μl 4 N NaOH gelöst. Man fügt 41 μl 0.8 M Tosylchlorid in Aceton (33 μmol) und weitere 6.5 μl 4 N NaOH zu und beläßt die Mischung 1 h bei Raumtemp. Das Lösungsmittel wird im N₂-Strom abgeblasen und der Rückstand in 500 μl CCl₄ aufgenommen. Nach Waschen mit 1 N NaOH (2 × 500 μl) und Wasser (2 × 500 μl) verbleiben beim Einengen 7 mg farbloser Rückstand. – HPLC (85proz. Methanol): $R_v = 18.9$ ($k' = 6.05$); das (2*S,8R*)-Diastereomer **35** hat unter diesen Bedingungen $R_v = 21.0$ ml ($k' = 6.9$); Trennfaktor $\alpha = k'(34)/k'(35) = 1.14$. – ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ –7.58 (m, 8H, arom. H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, arom. Tos-H), 7.45–7.30 (m, 12H, arom. H), 6.82 (d, 2H, arom. Tos-H), 4.79 (m, 1H, 2-H), 3.85 (dd, $J = 5$ Hz/10 Hz, 1H, NCHCH₂O), 3.65–3.55 [m, 2H, NCHCH₂O, N(Tos)CHCHO], 3.45 (m, 1H, 8-H), 3.01 (dt, $J = 3.5$ Hz/10 Hz, 1H, 6-H), 2.95–2.85 (m, 3H, 4-H, 6-H), 2.75 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, TosNCHCHO), 2.15 (s, ca. 3H, ArCH₃), 2.25–2.0 (m, ca. 3H, 3-H, 7-H), 1.38 (m, 1H, 7-H), 1.06, 1.01 [je s, 9H, C(CH₃)₃]. – ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.0$ (C-10), 142.6, 135.6, 135.5, 134.1, 133.0, 129.8, 129.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 126.9, (arom. C), 67.6 (CO an C-8), 63.7 (CO an C-2), 54.7 (C-8), 53.11 (C-2), 46.7 (C-6), 44.8

(C-4), 26.9 [C(CH₃)₃], 25.3 (C-7), 24.0 (C-3), 21.3 [C(CH₃)₃], 19.2 (ArCH₃).

CAS-Registry-Nummern

3: 117773-06-5 / 4: 4779-31-1 / 5: 54987-85-8 / 7: 124921-76-2 / 8: 124921-77-3 / 10: 124921-79-5 / 12: 2 Br[⊖]: 124921-78-4 / 13: HCl: 124942-26-3 / 15: 70-47-3 / 16: 36212-66-5 / 17: 124921-80-8 / 18: 124921-81-9 / 18: HCl: 124991-83-9 / 19: 124921-82-0 / 20: 124921-83-1 / 22: 124921-84-2 / 23: 124921-85-3 / 24: 124942-27-4 / 25: 124921-86-4 / 26: 124921-88-6 / 26: 3 HCl: 124921-87-5 / 28: I[⊖]: 124921-89-7 / 34: 124921-90-0 / Z-L-Glutamin-benzylester: 95700-16-6 / Tosyl-L-asparagin- α -methylester: 59642-37-4

- ¹⁾ Auszug aus der *Dissertation* von A. Gleich, Techn. Univ. München, 1989. Teile der Arbeit wurden auf dem 193. National Meeting der American Chemical Society, Denver, CO, USA, im April 1987 vorgetragen.
- ²⁾ ^{2a)} D. J. Cram, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1039. — ^{2b)} J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **100** (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 89. — ^{2c)} D. J. Cram, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1009. — ^{2d)} F. Diederich, *Angew. Chem.* **100** (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 362.
- ³⁾ ^{3a)} F. P. Schmidtchen, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 8249. — ^{3b)} F. P. Schmidtchen, A. Gleich, A. Schummer, *Pure Appl. Chem.* **61** (1989) 1535.
- ⁴⁾ J. F. Riordan, *Mol. Cell. Biochem.* **26** (1979) 71.
- ⁵⁾ F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **113** (1980) 2175.
- ⁶⁾ G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1574; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1516.
- ⁷⁾ F. P. Schmidtchen, G. Müller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1115.
- ⁸⁾ A. Echavarren, A. Galán, J. de Mendoza, A. Salmeron, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 685.

- ⁹⁾ A. Echavarren, A. Galán, J.-M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4994.
- ¹⁰⁾ A. M. Klibanov, H. Kitaguchi, D.-F. Tai, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 5487.
- ¹¹⁾ G. H. L. Nefkens, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **84** (1965) 1315.
- ¹²⁾ ^{12a)} T. Mukaiyama, K. Saigo, E. Bald, *Chem. Lett.* **1975**, 1163. — ^{12b)} T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **91** (1979) 798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 707.
- ¹³⁾ ^{13a)} D. Theodoropoulos, L. C. Craig, *J. Org. Chem.* **21** (1956) 1376. — ^{13b)} H. Zahn, W. Pätzold, *Chem. Ber.* **96** (1963) 2566.
- ¹⁴⁾ E. Sondheimer, R. J. Semeraro, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 1847.
- ¹⁵⁾ ^{15a)} M. G. Loudon, R. H. Boutin, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4272. — ^{15b)} *ibid.* **49** (1984) 4277.
- ¹⁶⁾ C. Ressler, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 1641.
- ¹⁷⁾ ^{17a)} J. Rudinger, M. Zaoral, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **24** (1959) 1993. — ^{17b)} E. Taschner, C. Wasielewski, *Liebigs Ann. Chem.* **640** (1961) 136.
- ¹⁸⁾ R. Paul, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 4596.
- ¹⁹⁾ ^{19a)} M. A. Ondetti, A. Deer, J. T. Sheehan, J. Pluscec, O. Kocy, *Biochemistry* **7** (1968) 4069. — ^{19b)} S. A. Bernhard, Y. Shalitin, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 2291.
- ²⁰⁾ ^{20a)} H. C. Brown, S. Narasimkan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4702. — ^{20b)} E. T. Kaiser, B. Rajashekhar, *J. Biol. Chem.* **261** (1986) 13617.
- ²¹⁾ ^{21a)} L. Horner, H. Neumann, *Chem. Ber.* **98** (1965) 3462. — ^{21b)} M. I. Montenegro, *Electrochim. Acta* **31** (1986) 607. — ^{21c)} T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Matsuoka, T. Takahashi, K. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 852.
- ²²⁾ ^{22a)} W. Kantelehner, T. Maier, W. Löffler, J. J. Kapassakalidis, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 507. — ^{22b)} H. Bredereck, F. Effenberger, H.-P. Beyerlin, *Chem. Ber.* **97** (1964) 1834.
- ²³⁾ H. Meerwein, K. Bodenbrenner, P. Borner, F. Kunert, K. Wunderlich, *Liebigs Ann. Chem.* **632** (1960) 38.
- ²⁴⁾ F. P. Schmidtchen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ²⁵⁾ G. Müller, P. Mikulcik, A. Gleich, F. P. Schmidtchen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, im Druck.

[334/89]