

50. Elektrochemische Decarboxylierung von L-Threonin- und Oligopeptid-Derivaten unter Bildung von N-Acyl-N,O-acetalen: Herstellung von Oligopeptiden mit Carboxamid- oder Phosphonat-C-Terminus¹⁾

von Dieter Seebach*, Roland Charczuk²⁾, Christian Gerber³⁾ und Philippe Renaud⁴⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

und Heinz Berner und Helmut Schneider

Sandoz Forschungsinstitut, Brunnerstrasse 59, A-1235 Wien

(17.1.89)

Electrochemical Decarboxylation of L-Threonine and Oligopeptide Derivatives with Formation of N-Acyl-N,O-acetals: Preparation of Oligopeptides with Amide or Phosphonate C-Terminus

Derivatives of α -amino acids with two stereogenic centers (*cf.* L-threonine) and of di-, tri-, and tetrapeptides are electrolyzed in MeOH or AcOH, with formation of N-acyl-N,O-acetals (**1b–15b**, **20b**), in an anodic oxidative substitution of the COOH by an OR group. The amine ends of the oligopeptides may be benzyloxycarbonyl(Z)- or (*tert*-butoxycarbonyl(Boc)-protected. With unprotected dipeptides, an electrolytic decarboxylative cyclization to imidazolidinones (**18c**, **19c**) may also occur (in H₂O/NH₄OAc). The electrolyses are carried out in simple flasks with cooling jackets ('undivided cell'), using constant current conditions and anodes of Pt or glassy C. The electrolyte is generated *in situ* by adding 10–20 mol-% of a tertiary amine. Mild acidic hydrolysis of electrolysis products thus obtained may lead to amino-acid amides or peptide amides (**10c**, **11c**, **12c**, **17c**) with one amino acid less than the starting material. The N,O-acetals from L-threonine and the oligopeptides also react with organometallic nucleophiles such as Grignard compounds (\rightarrow **21–26**, **29**), with formation of products in which the original COOH group has been replaced by alkyl or allyl (sometimes even with moderate stereoselectivity). By treatment of the peptide-derived (open-chain) N,O-acetals with trialkyl or triaryl phosphites/TiCl₄, the RO group is replaced by a phosphodiester group in a (non-diastereoselective) *Michaelis-Arbuzov*-type reaction (**1d**, **1e**, **2d–9d**, **5e**). Thus, the two-step sequence of electrolysis and phosphonation converts an oligopeptide derivative to an analogue with a phosphonic-acid end group. The diastereoisomeric N-protected dimethyl and diethyl dipeptidephosphonates (also prepared from the corresponding diaryl esters by Ti(OR)₄-mediated transesterification) could be separated by preparative HPLC (SiO₂, *Lichrosorb Si 60*, 10 μ m); the dextrorotatory isomers of **1d–3d** were assigned L_D-, the laevorotatory ones L_L-configuration by hydrolysis to and identification of the known amino and aminophosphonic acids. The results described demonstrate a new simple route leading, from a given oligopeptide, to pure peptide analogues of known configuration.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die elektrochemische Decarboxylierung von enantiomerenreinen α -heterosubstituierten Carbonsäuren [1–5] untersuchten⁵⁾

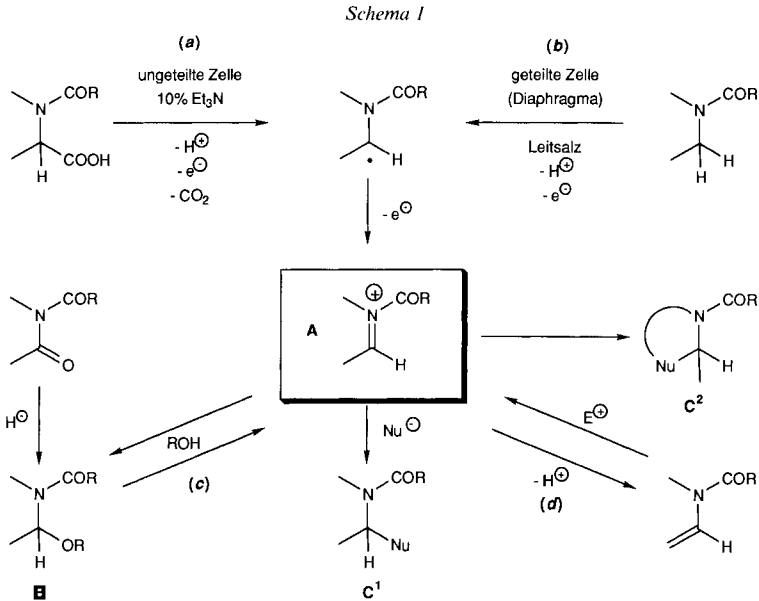
¹⁾ Teilweise in einer Kurzmitteilung erwähnt [1].

²⁾ Postdoktorand an der ETH Zürich, 1986–1987; derzeitige Adresse: Pharma CPPS, Sandoz AG, CH-4002 Basel.

³⁾ Teil der geplanten Dissertation von Ch. G., ETH Zürich.

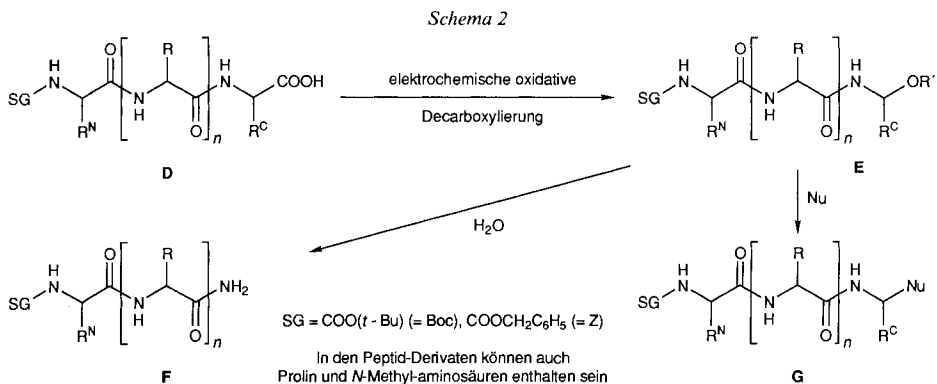
⁴⁾ Teil der Dissertation Nr. 8115 von Ph. R., ETH Zürich, 1986.

⁵⁾ Unabhängige Arbeiten von Shono *et al.* über die elektrochemische Oxidation chiraler, nichtracemischer Edukte, s. [6]. Erstmalige elektrochemische Decarboxylierung eines Aminosäure-Derivates, s. [7a]; weitere Arbeiten zu diesem Thema, s. [7b]; neuere mechanistische Untersuchungen, s. [7c].



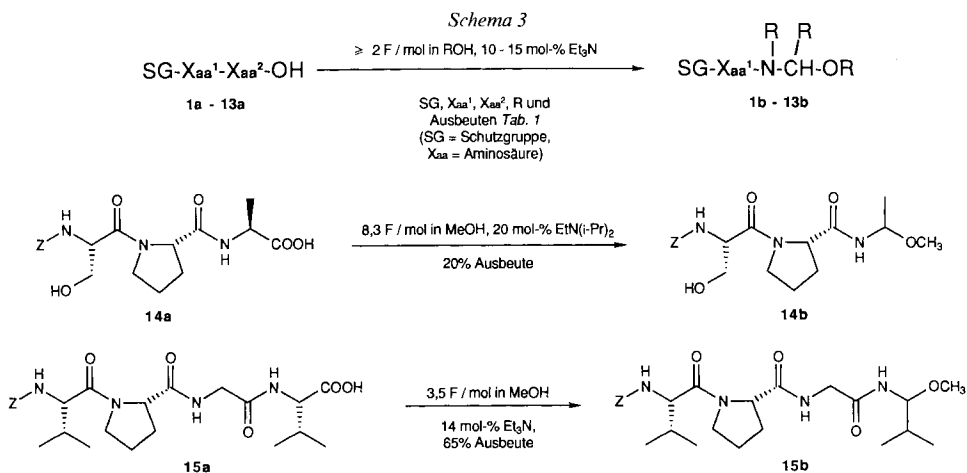
wir auch die Möglichkeit der Modifizierung von Peptiden am Carbonsäure-Terminus. Bei diesem Typ von Elektrolyse eines Aminosäure-Derivates (*a* in *Schema 1*) tritt stufenweise eine Zweielektronen-Oxidation zu einem Acyliminium-Ion **A** ein, welches vom Lösungsmittel abgefangen wird (\rightarrow **B**). Bei anschliessenden säurekatalysierten Umsetzungen mit Nucleophilen (\rightarrow **C**¹ oder **C**²) dient das gebildete N,O-Acetal-Derivat **B** dann als Vorläufer für dasselbe Iminium-Ion **A**. Wie in *Schema 1* gezeigt, sind Acyliminium-Ionen [8] [9] auch durch direkte, ebenfalls elektrochemisch durchführbare Oxidation einer CH_2N -Gruppe in einem Amid (*b* in *Schema 1*) [6] [10], durch Hydrierung von Imiden und anschließende Ionisierung (s. *c*) [11], oder durch Protonierung von Enamiden (s. *d*) zugänglich.

Auf Oligopeptide **D** angewandt, sollte die Decarboxylierung, wie aus *Schema 2* ersichtlich, Acetal-Derivate **E** liefern, deren Hydrolyse zum Amid **F** des um die C-termi-



nale Aminosäure verkürzten Oligopeptids führen sollte. Umsetzungen von **E** mit Nucleophilen könnten andererseits unter Substitution der OR'-Gruppe Produkte **G** ergeben. Damit hätte man die Möglichkeit, die Carbonsäure-Endgruppe in zwei einfachen Schritten durch andere funktionelle Gruppen zu ersetzen (**D** → **G**). Ausser diesem synthetisch-methodischen Aspekt interessierte uns auch, ob die Produkte **G** derartiger Reaktionen an einem offenkettigen Peptid-Derivat in einer, wenn auch nur geringen, Diastereoselektivität gebildet würden. Peptid-Derivate vom Typ **F** und Peptid-Analoga⁶⁾ **G** sind in der heutigen Biochemie und Wirkstoffforschung [13] von grosser Bedeutung. Der oben skizzierte Weg zu solchen Verbindungen würde sich grundlegend vom üblichen Vorgehen unterscheiden, indem ein gegebenes Peptid modifiziert und nicht ein Analogon aus den Komponenten aufgebaut würde.

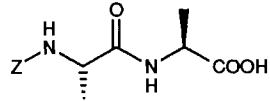
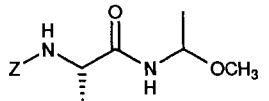
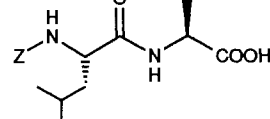
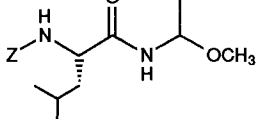
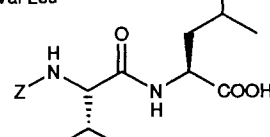
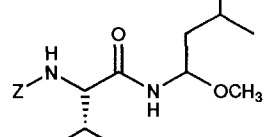
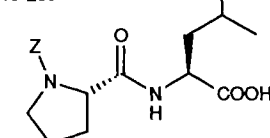
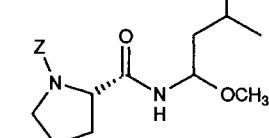
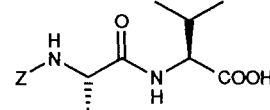
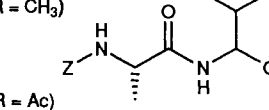
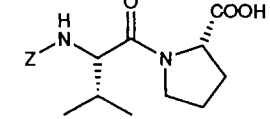
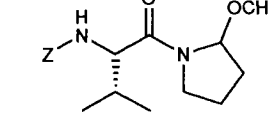
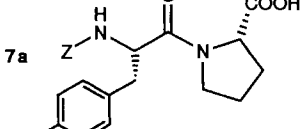
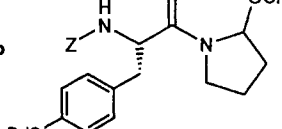
A) Elektrolyse von Oligopeptiden aus bis zu vier Aminosäuren. – In die Elektrolyse-Versuche setzten wir vor allem am Amin-Ende Z-geschützte Dipeptide (**1a–12a** und **16a**), in einem Fall auch ein Boc-geschütztes (**13a**) ein (s. *Schemata 3* und *4, Tab. 1*). Ausserdem wurden die Tripeptide **14a** und **17a** sowie das Tetrapeptid **15a** umgesetzt (s. *Schemata 3* und *4*). In der Regel wurden die Peptide in MeOH oder AcOH in Gegenwart eines tertiären Amins (zur Erzeugung des Leitsalzes) in einer gekühlten, ungeteilten Zelle galvanostatisch elektrolysiert⁷⁾. Die Ausbeuten an den gebildeten N,O-Acetal-Derivaten **1b–15b** waren deutlich grösser bei der Elektrolyse in MeOH als in AcOH oder anderen Lösungsmitteln (mit Ausnahme von **13b**). Es fällt auf, dass bei rein aliphatischen Seitenketten an den Aminosäure-Bausteinen die Ausbeuten besser waren. Funktionalisierte Seitenketten können in den eingesetzten Dipeptiden aber sehr wohl vorhanden sein, s. z. B. die ungeschützte Glutaminsäure-Seitenkette in **11a**, oder die CH₂OH-Gruppe im Serin-haltigen Tripeptid **14a**, die S-Benzyl-geschützte Cystein-Komponente in **9a**, und



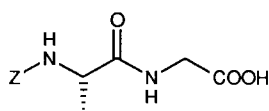
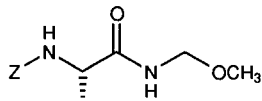
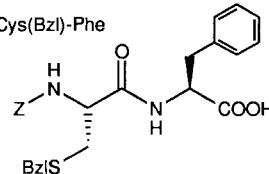
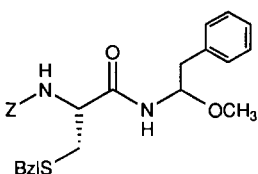
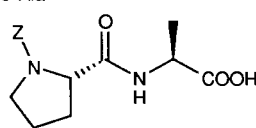
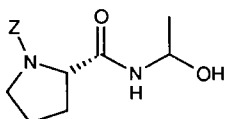
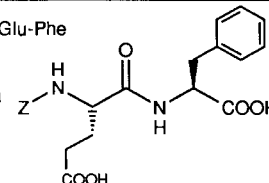
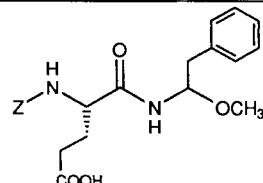
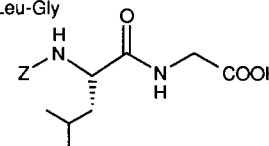
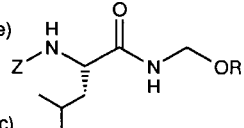

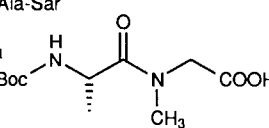
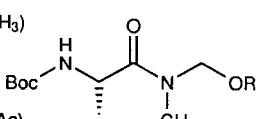
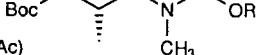
⁶⁾ Bestimmte Derivate werden heute 'Übergangszustandsanaloga' genannt [12], ein nach unserer Meinung unglücklicher Ausdruck für einen kompetitiven Enzym-Hemmer.

⁷⁾ Für eine genaue Beschreibung der Apparatur zur Elektrolyse mit rotierender Pt-Elektrode ohne zusätzliche Rührung s. [5] (Beispiele **1a–9a**, **13a**, **15a**, **20a**). Im Fall der Edukte **10a–12a**, **14a**, **16a** und **17a** wurden feststehende Elektroden in einer gerührten Lösung verwendet.

Tab. 1. Decarboxylierungen einiger Oligopeptide durch anodische Oxidation^{a)}

Edukt	Lsgm. ROH, Stromäquiv.	Ausbeute [%]	Produkt
Z-Ala-Ala 1a 	MeOH, 2,3 F / mol	82	1b 
Z-Leu-Ala 2a 	MeOH, 2,3 F / mol	98	2b 
Z-Val-Leu 3a 	MeOH, 2,3 F / mol	98	3b 
Z-Pro-Leu 4a 	MeOH, 2,3 F / mol	93	4b 
Z-Ala-Val 5a 	MeOH, 2,3 F / mol	98	5b (R = CH ₃)  5b' (R = Ac)
	AcOH, 2,3 F / mol	67	
Z-Val-Pro 6a 	MeOH, 2,3 F / mol	50	6b 
Z-Tyr(Bzl)-Pro 7a 	MeOH, 2,4 F / mol	50	7b 

Tab. 1 (Forts.)

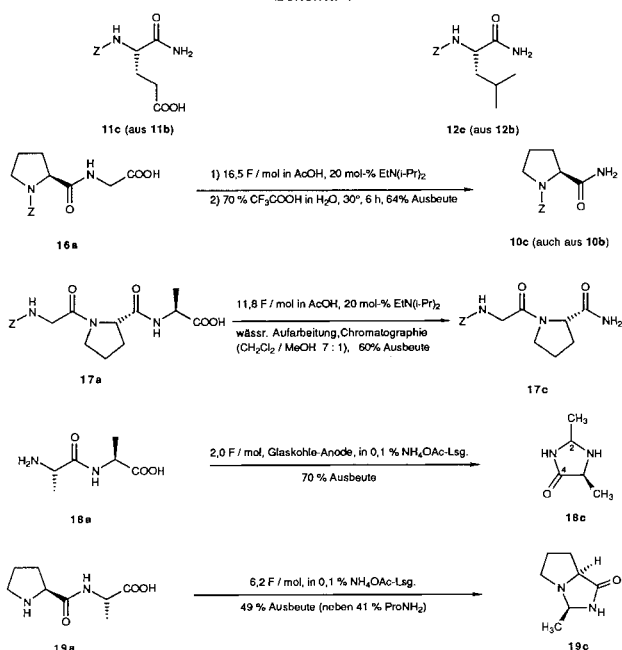
Edukt	Lsgm. ROH, Stromäquiv.	Ausbeute [%]	Produkt
Z-Ala-Gly 8a 	MeOH, 2,2 F / mol	98	8b 
Z-Cys(Bzl)-Phe 9a 	MeOH, 2,2 F / mol	44	9b 
Z-Pro-Ala 10a 	AcOH ^{b)} , 13,4 F / mol	50	10b^{b)} 
Z-Glu-Phe 11a 	AcOH ^{b)} , 3,4 F / mol	25	11b 
Z-Leu-Gly 12a 	MeOH ^{b)} , 7,0 F / mol	60	12b (R = Me)  12b' (R = Ac) 
	AcOH ^{b)} , 1,5 F / mol	48 ^{c)}	
Z-Ala-Sar 13a 	MeOH, 2,5 F / mol	58	13b (R = CH ₃)  13b' (R = Ac) 
	AcOH, 3,2 F / Mol	69	

^{a)} Die Stromausbeute der Reaktionen ergibt sich aus den eingesetzten Equivalenten Elektronen (theoretisch 2) und der chemischen Ausbeute. Es wurden Pt-Elektroden, und wenn nicht anders angegeben, als Base Et₃N verwendet. In allen Fällen (natürlich nicht bei Gly oder Sar als Säure-Endgruppe) entstehen jeweils ca. (1:1)-Gemische zweier diastereoisomerer Produkte. ^{b)} EtN(*i*-Pr)₂ (*Hünig*-Base). ^{c)} Vermutlich ist das erwartete N,O-Acetal-Derivat bei der Aufarbeitung/Reinigung hydrolysiert. ^{d)} Reaktion in AcOEt/AcOH/Et₃N/*t*-BuOH 18:7:2:1. Bei der Chromatographie mit MeOH/CHCl₃ 1:7 trat Umacetalisierung ein. ^{e)} Ausbeute gemessen an eingesetztem **12a**. Es wurden 47% **12a** zurückgewonnen.

das Tyrosin-Derivat **7a**⁸⁾. Wie wir in einem Fall gezeigt haben (**13a**), überlebte ausser der Z-Schutzgruppe am N-Terminus der eingesetzten Peptide auch die säure-labile Boc-Gruppe die Elektrolysebedingungen in MeOH wie in AcOH. Statt die N,O-Acetale zu isolieren, konnte man die Rohprodukte auch direkt zu den abgebauten Amiden hydrolysieren (**10c–12c**, **17c** aus **10b–12b**, **16a** und **17a**)⁹⁾.

In zwei Fällen (**18a**, **19a**) führten wir die Reaktion auch mit ungeschützten Dipeptiden, und zwar in H₂O/NH₄OAc und mit Glaskohle-Elektrode (für **18a**) durch (*Schema 4*). Dabei erhielten wir neben den abgebauten Amiden die Imidazolidinone **18c** bzw. **19c**, die offensichtlich aus dem Angriff der ungeschützten Amino-Gruppe am intermediären Acyliminium-Ion resultierten¹⁰⁾, und zwar in einer laut ¹H-NMR-Analyse vollständig diastereoselektiven Reaktion. Die Konfiguration von **18c** konnte durch NOE-Messungen nicht bestimmt werden, dem Prolin-Derivat **19c** dagegen ist nach dieser Methode die in *Schema 4* angegebene Konfiguration zuzuordnen.

Schema 4



B) Umsetzungen der N,O-Acetal-Derivate aus L-Threonin und Peptiden mit Nucleophilen. – Umsetzungen von *N*-acylierten N,O-Acetal-Derivaten vom Typ B (*Schema 1*) mit Nucleophilen in Gegenwart von Proton- oder *Lewis*-Säuren sind seit langem bekannt [8–10]. Auch wurden derartige Reaktionen für hoch diastereoselektive Cyclisierungen

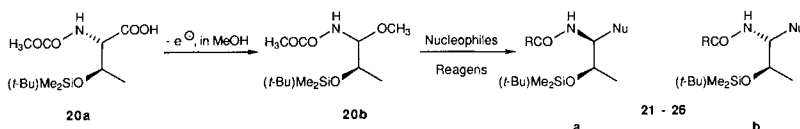
⁸⁾ Z-Arg(Ts)-Pro scheint ebenfalls decarboxyliert werden zu können.

⁹⁾ Primärprodukte der Elektrolyse konnten auch bei der Säulenchromatographie in Gegenwart von Alkoholen umacetalisiert (**11b**, AcO durch CH₃O ersetzt), oder durch Hydrolyse des Primärproduktes der Elektrolyse (**10b**, **12b'**) in N,O-Halbacetale übergeführt werden.

¹⁰⁾ Durch Behandlung des Rohproduktes aus der Elektrolyse von **18a** mit wässriger NaOH-Lsg./Benzyloxycarbonyl-chlorid wurde das in der 1-Position Z-geschützte Imidazolidinon (neben Z-Alaninamid) erhalten.

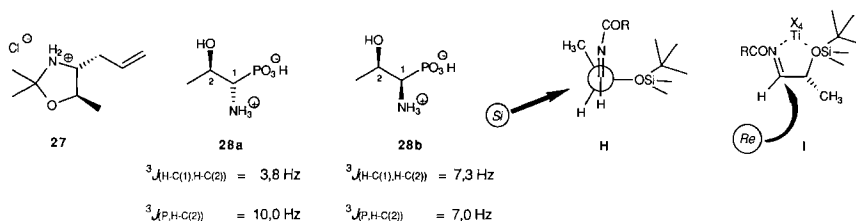
eingesetzt, bei denen zwei neue stereogene Zentren entstehen [11]. Umsetzungen über chirale, nicht racemische Acyliminium-Ionen, bei denen wenigstens ein neues stereogenes Zentrum entsteht, wurden dagegen erst in neuerer Zeit, und zwar ausschliesslich an cyclischen Derivaten untersucht [1–3] [5] [6] [14–16]. Um abzuklären, ob auch analoge, offenkettige Vorläufer eingesetzt werden können, und ob die Reaktionen auch dann noch diastereoselektiv verlaufen, studierten wir zunächst das Elektrolyseprodukt **20b** ((1:1)-Diastereoisomergemisch) von (2*S*,3*R*)-O-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyl]-*N*-(methoxycarbonyl)threonin (**20a**; *Schema 5*). Die Reaktion von **20b** mit Überschuss an *Grignard*-Verbindungen ergab in guten Ausbeuten und mit Diastereoselektivitäten von 80% unter gleichzeitigem Ersatz der CH₃O-Gruppen an der Acetal- und an der Carbamat-Gruppe die *N*-acylierten, *O*-silylierten Aminoalkohole **21** bzw. **22**. Mit Allyl(trimethyl)silan/TiCl₄ entstand ebenfalls diastereoselektiv der ungesättigte, geschützte Aminoalkohol **23**. Ohne nennenswerte Stereoselektivität verliefen dagegen die Umsetzungen mit Silylcyanid (→**24**) und Trimethyl- sowie Triphenyl-Phosphit (→**25** und **26**). Die Konfiguration der so erhaltenen Produkte wurde folgendermassen zugeordnet: *a*) durch Hydrolyse von **21** und **22** zu den entsprechenden, bekannten Aminoalkoholen und von **24** zu Threonin, *b*) durch Überführung von **23** in das Acetonid **27** und dessen NMR-Analyse und *c*) durch Hydrolyse von **25** und **26** zu den diastereoisomeren, freien Amino-hydroxypropylphosphonsäuren **28** und deren NMR-Vergleich mit dem bekannten 'Phosphoserin' (s. *Exper. Teil*). Den Verlauf der beiden diastereoselektiven Reaktionen könnte

Schema 5



Nucleophiles Reagents	Produkt	Ausbeute [%]	Nu	R	a / b
MeMgCl ^{a)}	21	84	Me	Me	4 : 1
C ₆ H ₁₃ MgBr ^{a)}	22	93	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	4 : 1
CH ₂ =CH-CH ₂ TMS / TiCl ₄	23	85	CH ₂ =CH-CH ₂	MeO	1 : 5
Me ₃ SiCN / TiCl ₄	24	93	CN	MeO	1 : 2
P(OPh) ₃ / TiCl ₄	25	70	PO(OPh) ₂	MeO	1 : 2
P(OMe) ₃ / TiCl ₄	26	64	PO(OMe) ₂	MeO	1 : 1

^{a)} 4- bis 5facher Überschuss.



man über Acylimine formulieren. Danach würde die Addition mit *Grignard*-Verbindungen dem offenkettigen Modell (s. die *Anh-Felkin*-Darstellung **H** in *Schema 5*), mit Allylsilan/TiCl₄ dem cyclischen Modell (s. **I**) der *Cram*schen Regel folgen.

Von den durch Elektrolyse gewonnenen Peptid-Derivaten haben wir einige in Gegenwart von TiCl₄ in CH₂Cl₂ mit Nucleophilen, vor allem mit Phosphiten umgesetzt. Die Ergebnisse sind in *Schema 6* und *Tab. 2* zusammengestellt. Die Substitution von RO am Acetal-Zentrum durch Allyl (**5b**→**29**) und durch PO(OR')₂ verlief mit zum Teil hervorragenden Ausbeuten. Die Dipeptidphosphonate **1d**, **1e** und **2d**–**9d**¹⁾ bildeten sich gleichermaßen leicht mit Trimethyl-, Triethyl-, Triphenyl- und Tris(*o*-chlorophenyl)-phosphit. Auch das Tetrapeptid-Derivat **15b** ergibt das Phosphono-Tetrapeptid **15d** in 83% Ausbeute.

Tab. 2. Umsetzung der Dipeptidacetal-Derivate **1b**–**9b** mit Phosphiten unter Bildung der Peptidphosphonate **1d**–**9d** (*Schema 6*)²⁾

Edukte	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausbeute [%]	Produkte (Diastereoisomeren-gemisch) ¹⁾	HPLC-Trennung	
								anal.	prep.
1b	H	Me	H	Me	Ph	92	Z-Ala-'Ala'-PO(OPh) ₂ 1d	ja	ja
					Et	57	Z-Ala-'Ala'-PO(OEt) ₂ 1e	nein	
2b	H	2-Methyl-propyl	H	Me	Ph	90	Z-Leu-'Ala'-PO(OPh) ₂ 2d	ja	ja
3b	H	i-Pr	H	2-Methyl-propyl	Me	90	Z-Val-'Leu'-PO(OMe) ₂ 3d	ja	ja
4b		-(CH ₂) ₃	H	2-Methyl-propyl	Me	97	Z-Pro-'Leu'-PO(OMe) ₂ 4d	ja	ja
5b	H	Me	H	i-Pr	2-Cl-C ₆ H ₄	90	Z-Ala-'Val'-PO[(2-Cl-C ₆ H ₄) ₂] 5d	nein ^{b)}	
					Ph	78	Z-Ala-'Val'-PO(OPh) ₂ 5e	nein	
6b	H	i-Pr	-(CH ₂) ₃		Me	92	Z-Val-'Pro'-PO(OMe) ₂ 6d	ja	
7b	H	4-(Benzyloxy)-benzyl	-(CH ₂) ₃		2-Cl-C ₆ H ₄	51	Z-Tyr(Bzl)-'Pro'-PO[(2Cl-C ₆ H ₄) ₂] 7d	ja	
8b	H	Me	H	H	Ph	59	Z-Ala-'Gly'-PO(OPh) ₂ 8d		
9b	H	PhGH ₂ SCH ₂	H	PhCH ₂	Ph	32	Z-Cys(Bzl)-'Phe'-PO(OPh) ₂ 9d	nein	

¹⁾ Einzelheiten, vor allem Angaben über die HPLC-Trennungen, s. *Exper. Teil*.

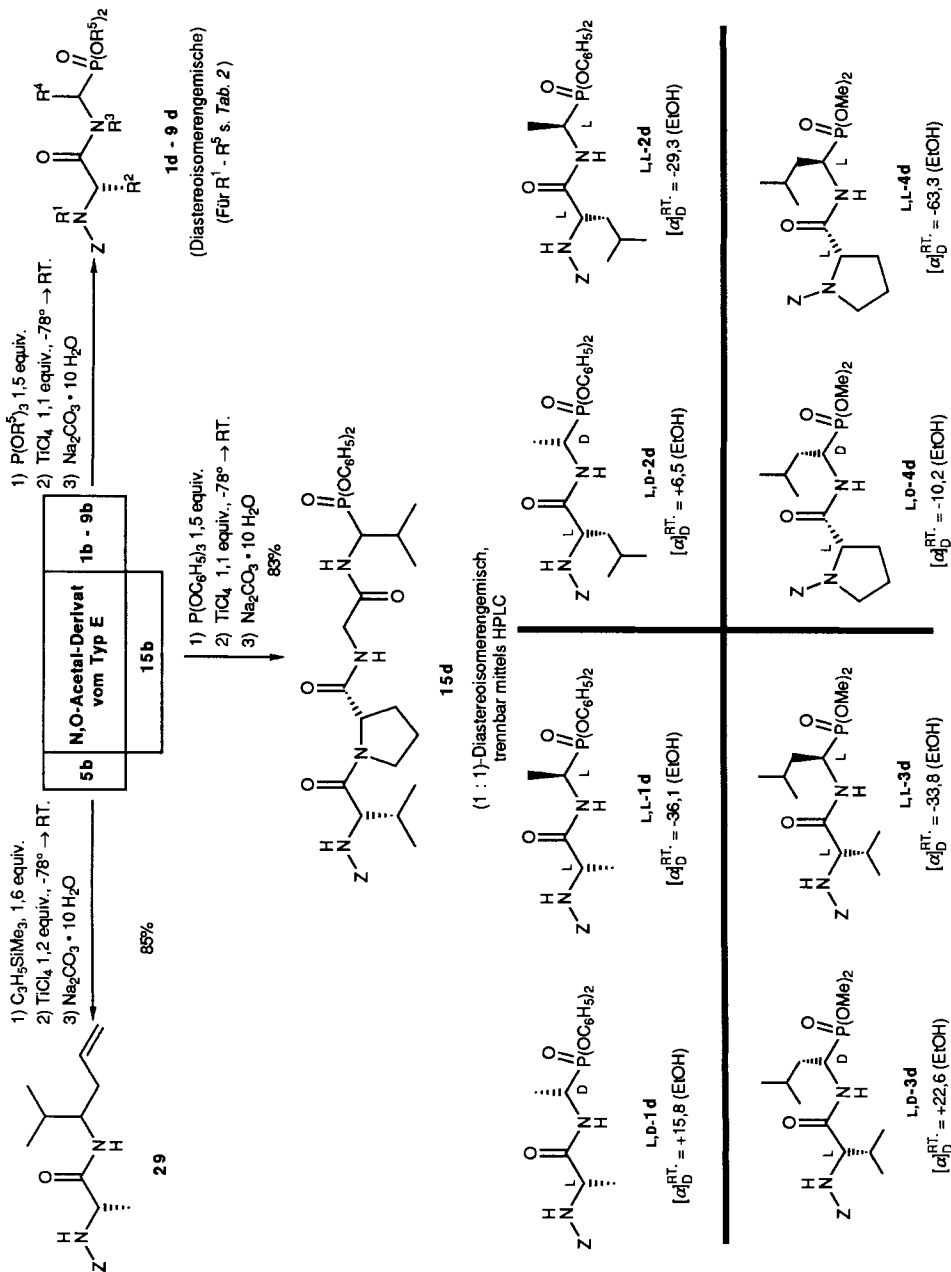
²⁾ Die Trennung gelang erst nach Umesterung zu den diastereoisomeren Diethyl-phosphonaten, s. Text.

Die Produkte der TiCl₄-vermittelten *Michaelis-Arbuzov*-Reaktionen [10] [17] [18] bildeten sich nicht stereoselektiv. Dies war gar nicht so leicht nachzuweisen: Die NMR-Spektren der erhaltenen Phosphonate zeigten zwar die Anwesenheit von jeweils zwei Isomeren an, die laut Hochtemperaturmessungen nicht Konformere waren, aber eine Auftrennung gelang zunächst nur in einem Fall (**2d**) durch mehrmalige 'flash'-Chromatographie an Silicagel¹²⁾. Es erschien uns vor allem im Hinblick auf weitere Umsetzungen wichtig, die geschützten Dipeptidphosphonate direkt zu trennen und nicht die zugehöri-

¹⁾ Aminosäure-Symbole in Anführungszeichen (*Tab. 2*) bedeuten, dass die COOH-Gruppe entfernt und durch eine speziell ausgedrückte Gruppe ersetzt ist (z. B. durch PO₃R (= P)).

¹²⁾ Die Diastereoisomeren Z-L-His-D/L-'Leu'-PO(OEt)₂ können leicht an Kieselgel getrennt werden [19].

Schema 6



gen ganz, oder teilweise geschützten Dipeptidphosphonate¹³). Langwierige Versuche mit Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) auf 'reversed-phase'-Säulen (*RP-8* und *-18*) und den verschiedensten Lösungsmittel- und Puffergemischen waren wenig erfolgreich. Auf einfachen Silicagel-HPLC-Säulen (*Lichrosorb Si 60*, 10 μm) gelang dann die analytische Trennung in fast allen Fällen (*Fig. 1* und *Tab. 2*) mit *i*-PrOH/Hexan. Die Diastereoisomerenpaare **1d–4d** wurden präparativ im g-Masstab getrennt und die reinen Verbindungen (s. *Schema 6*) durch Schmp., $[\alpha]_D$, IR-, ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR- und Massenspektren, Elementaranalysen und Abbau charakterisiert (s. z. B. *Fig. 2*). Die Konfiguration der acht isomerenreinen Vertreter wurde durch Hydrolyse (6*N* HCl, Rückfluss) und Isolierung der (bekannten) Amino- und/oder Aminophosphonsäuren durch Ionenaustauscherchromatographie festgelegt. Danach ist den offenkettigen rechtsdrehenden *Z*-geschützten Peptidphosphonaten die *L,D*-, den linksdrehenden die *L,L*-Konfiguration zuzuordnen (*Schema 6*).

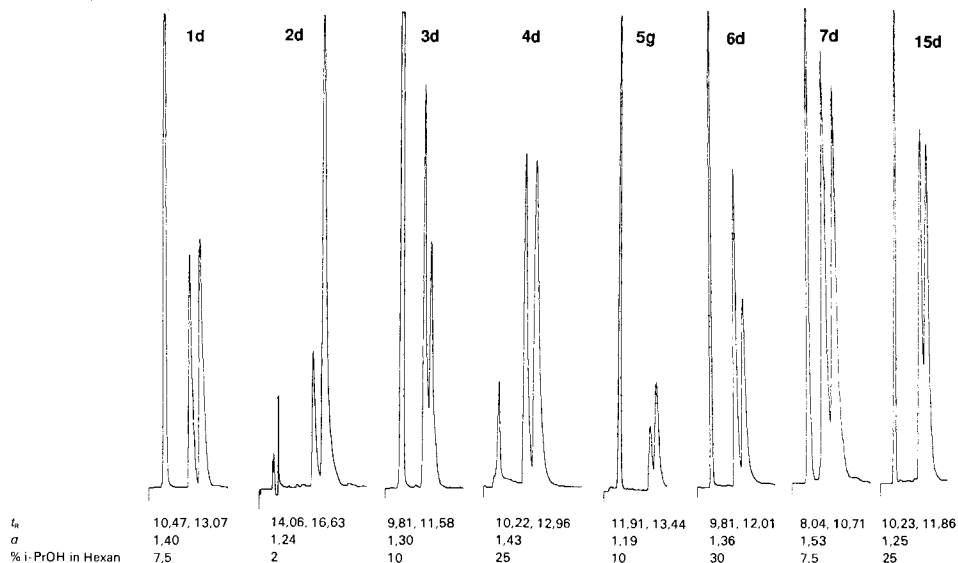


Fig. 1. HPLC-Chromatogramme der trennbaren diastereoisomeren Peptidphosphonate. Retentionszeiten in min, Trennfaktor α und Laufmittelgemische. Aufzeichnungsgeschwindigkeit: 1 $\text{mm} \cdot \text{min}^{-1}$; Fließgeschwindigkeit: 1 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Es wurden jeweils ca. 20 μl einer 2% Lösung der Verbindung und wenig AcOEt im angegebenen Laufmittelgemisch eingespritzt. Säule: *Lichrosorb Si 60* 7 μm (4×250 mm); Detektion: UV, 205–215 nm. Das Gemisch **2d** wurde aus den reinen Diastereoisomeren für das Chromatogramm hergestellt (s. Text). Verbindung **7d** war nicht rein (s. *Exper. Teil*).

Eine Diastereoisomerentrennung mittels HPLC gelang uns im Falle der Diaryl-phosphonate **5d** und **5e** nicht. Um prüfen zu können, ob sich die entsprechenden isomeren Diethylester **5g** trennen lassen, versuchten wir, diese durch Umesterung unter Titanat-Katalyse herzustellen, eine Methode, die sich allgemein bewährt hat [22]. In *Schema 7* sind die vielversprechenden Ergebnisse der bisher ohne Optimierung durchgeführten

¹³) Derartige Trennungen gelingen an Kieselgel [20] oder an Ionenaustauschern [21a]. Einige Dipeptidphosphonsäuren, deren geschützte Diester-Derivate wir erhielten, sind bereits bekannt: Ala'-Val'-*P*, Val'-Leu'-*P* [21a] und Leu'-Ala'-*P* [21b]¹¹).

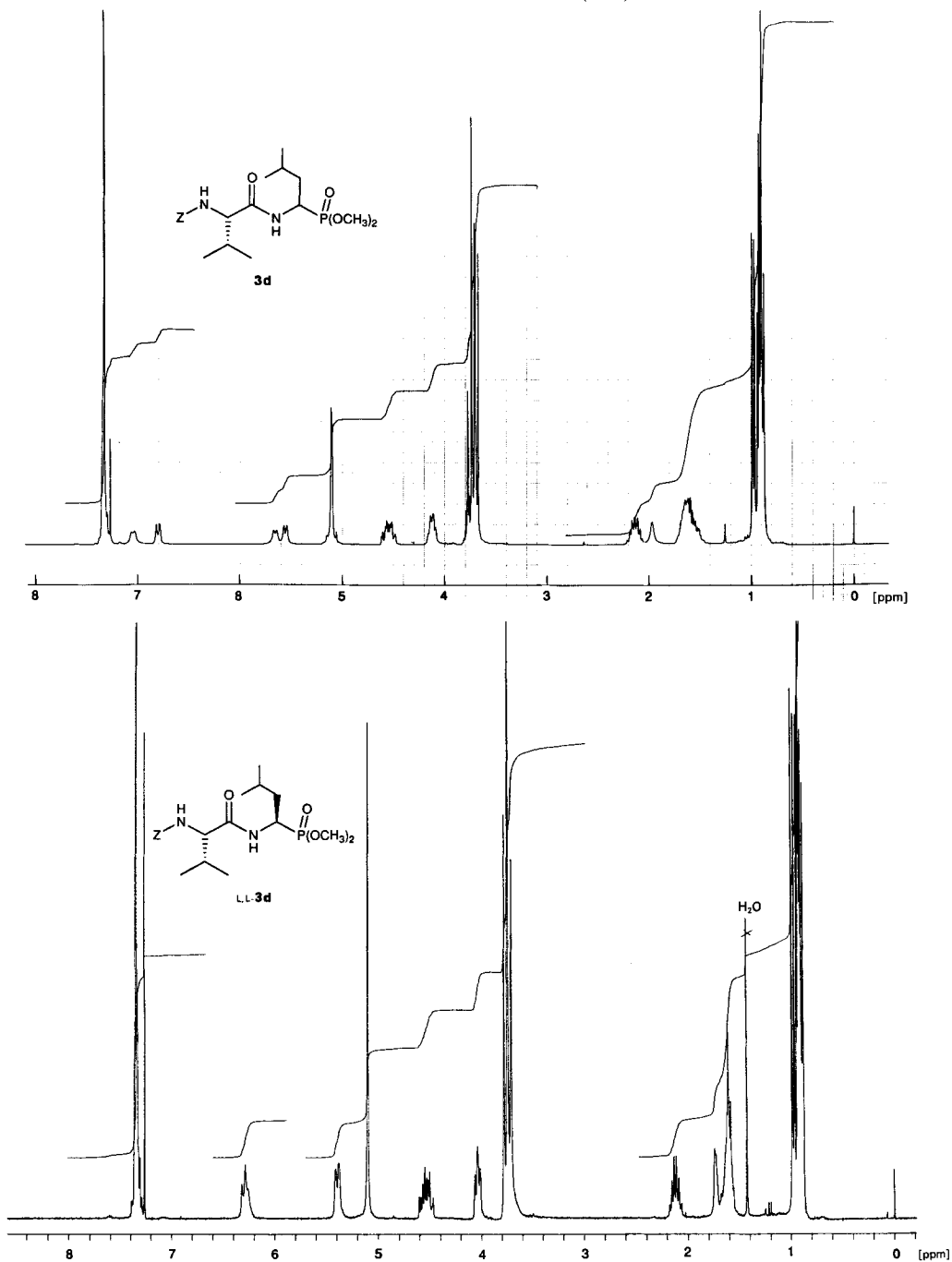


Fig. 2. ¹H-NMR-Spektren (300 MHz, CDCl₃) des Diastereoisomerengemisches **3d** (Varian XL-300) und des diastereoisomerenreinen **L,L-3d** (Bruker WM-300). Die beiden Spektren sind mit Probenlösungen verschiedener Konzentrationen aufgenommen worden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die verwendeten Peptide wurden entweder auf dem üblichen Weg hergestellt, von *Fluka AG* oder *Senn Chemical* gekauft oder uns freundlicherweise von Dr. *Cardinaux* von der *Sandoz AG*, Basel, gegeben (**7a**, **9a**). Alle Di- und höherer Peptide mit mindestens zwei stereogenen Zentren enthalten nur L-konfigurierte Aminosäuren. Alle Elektrolyse-Produkte mit mindestens zwei stereogenen Zentren enthalten zwei Diastereoisomere; wenn nicht anders angegeben gilt dies auch für die Peptidphosphonate. Elektrolysen: Potentiostat/Galvanostat *Amel* Modell 552 gekoppelt mit einem *Coulomb-Meter Hengstler 794,4* oder ein Potentiostat/Galvanostat *Amel 550* gekoppelt mit einem Integrator *Amel 731*. DC: DC-Fertigplatten 60 *F₂₅₄* und Kieselgel *G (Merck)*; Laufmittel für freie Amino- und Aminophosphonsäuren, EtOH/25%NH₃/ges. NaCl-Lsg. 7:2:1; Tauchlsg., 0,2% Lsg. von Ninhydrin in BuOH/AcOH/H₂O 140:1:6, 3% Lsg. von Anisaldehyd in EtOH/H₂SO₄/AcOH 55:2:1, 5% Lsg. von (NH₄)₂MoO₄ in H₂O/H₂SO₄ 17:3; Sichtbarmachen nach Eintauchen in die geeignete Lsg. durch Heizen mit Fön, oder unter UV-Licht oder im I₂-Dampf; Sprühmittel Ninhydrin-Lsg. (*Merck*), Phosphormolybdänsäure (1 g in 27 ml H₂O/H₂SO₄ 25:2) und TDM [24] in 1/2/3 3:9:0,1 (I: 15 g N,N,N',N'-Tetramethyl-4,4'-methylenbis[benzolanilin], 60 ml AcOH, 300 ml H₂O; 2: 30 g KI, 600 ml H₂O. 3: 0,3 g Ninhydrin, 10 ml AcOH, 100 ml H₂O); Entwicklung im Trockenschrank bei 180°; mit TDM besprühte Platten wurden zuerst 2 min in einem Cl₂-Tank begast und vor dem Besprühen getrocknet (Fön). FC: Kieselgel 60 (Korngrösse 0,040–0,063 mm oder 0,05–0,2 mm, *Merck*) sowie Kieselgel-Fertigsäulen (Typ *A*, *B* und *C*, *Merck*); Laufmittel, BuOH/AcOH/H₂O 5:2:3, CH₂Cl₂/MeOH 5:1 bis 10:1, Hexan/AcOEt 4:1 bis 1:1, CHCl₃/MeOH/H₂O/AcOH 20:20:1:1, CHCl₃/MeOH/NH₃ (17%) 20:20:1 oder wie angegeben, gefördert mit Pressluft (0,2–0,4 bar) oder mit *CFG-Duramat* Membranpumpe. HPLC: *Kontron* (2 Pumpen, Mischkammer, Programmier 200), UV-Detektor *Uvikon LCD-75*, Integrator *Shimadzu C-RIB*; 20 µl einer ca. 2% Lsg. auf *Knauer*-Stahlsäule *Merck Si 60 7µm* (4 × 250 mm); Durchflussmenge 1 ml min⁻¹ (t₀ ca. 4 min); Detektion bei 205–210 nm; Retentionszeiten (t_R) in min, mit Hexan/i-PrOH im gleichen Verhältnis wie Cyclohexan/i-PrOH als Laufmittel für präp. HPLC. Präp. HPLC: *Knauer* (2 Pumpen Typ 64 mit präp. Pumpenkopf, Programmier 50, UV-Detektor, Kompensationslinienschreiber), *Gilson* Fraktionensammler 201; *Knauer*-Stahlsäule *Merck Si 60 7µm* (25 × 250 mm); Durchflussmenge von 20–40 ml·min⁻¹ mit i-PrOH in Cyclohexan wie angegeben; Detektion bei 205–215 nm. Schmp.: *Büchi 510* (*Tottoli*-Apparatur) oder *Kofler*-Heiztischmikroskop; unkorrigiert. [α]_D: *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter; bei ca. 25° in einer 10-cm-Zelle. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-297*-Spektrometer; Angaben in cm⁻¹. NMR-Spektren: ¹H-NMR: *Varian-EM-390* (90 MHz), *Varian-FT-80A* (80 MHz), *Varian-XL-300* (300 MHz). *Bruker WM-300* (300 MHz). ¹³C-NMR: *Varian-XL-300* (75 MHz); ³¹P-NMR: *Varian-XL-300* (121 MHz); chemische Verschiebungen in ppm bezogen auf TMS in org. Lsgm., bezogen auf HDO (= 4,70 ppm) in D₂O und bezogen auf H₃PO₄ als externem Standard für ³¹P-NMR. Kopplungskonstanten *J* in Hz.

Allgemeine Arbeitsvorschriften. AAV 1: Anodische Oxidation von N-(Benzyloxycarbonyl)peptiden in MeOH. Eine ca. 0,3M Lsg. des Peptids im angegebenen Lsgm. und Et₃N wie angegeben (ca. 10–15 mol-%) bzw. *Hünig*-Base (EtN(i-Pr)₂; immer 20 mol-%) wurde bei ≤ 20° galvanostatisch bei einer Stromdichte *i* von 30–500 mA·cm⁻² mit 1,6–16 F·mol⁻¹ (1F ≈ 96500 C) elektrolysiert. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 5% NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen (MgSO₄) und Eindampfen lieferten das rohe Gemisch der diastereoisomeren N,O-Acetale.

AAV 2: TiCl₄-Induzierte Umsetzungen von N,O-Acetalen mit Phosphiten. Eine 0,25M Lsg. des N,O-Acetals in CH₂Cl₂ wurde mit 1,5 equiv. Phosphit versetzt und auf –78° gekühlt. Nach Zugabe von 1,1 equiv. TiCl₄ (ca. 2M Lsg. in CH₂Cl₂ oder pur) während 10 min liess man während 10 h auf RT. erwärmen. Die Lsg. wurde zu ihrem 1,25-fachen Volumen einer Suspension von 1,75 equiv. Na₂CO₃·10 H₂O in CH₂Cl₂ gegeben und 30 min bei RT. gerührt. Das rohe ca. (1:1)-Gemisch der diastereoisomeren Phosphonate wurde nach Filtration der Suspension und Eindampfen des Filtrates erhalten.

AAV 3: Totalhydrolyse von N-(Benzyloxycarbonyl)dipeptidphosphonaten und Isolierung der L-Aminophosphonsäure. Eine Suspension des Phosphonsäure-Derivats in mindestens 6N HCl wurde unter Rückfluss gekocht, bis die Hydrolyse (laut DC) vollständig abgelaufen war. Die Lsg. wurde mit Et₂O 2mal gewaschen und eingedampft. Der erhaltene Festkörper wurde in möglichst wenig H₂O gelöst und an *Dowex 50 W* × 8 (H⁺-Form) mit H₂O chromatographiert. Die rohe L-Aminophosphonsäure wurde aus H₂O/MeOH umkristallisiert. Die L-L-Aminocarbonsäure wurde in zwei Fällen mit 2,5% NH₃ eluiert, die Aminosäure enthaltenden Fraktionen eingedampft und die Aminosäure umkristallisiert.

AAV 4: Ti(OR)₄-vermittelte Umesterung von Phosphonaten. Zu einer Lsg. von 1 mmol Phosphonat in ca. 5 ml des angegebenen Alkohols wurden 0,65–0,40 mmol des entsprechenden Ti(OR)₄ gegeben. Die Lsg. wurde während 6–48 h unter Rückfluss erhitzt, auf 40° gekühlt, mit 5 ml ca. 1M HCl versetzt und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die

vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft.

N^2 -(benzyloxy-carbonyl)- N^1 -(1'-methoxyethyl)-L-alaninamid (**1b**). Nach AAV 1 wurden 10 g (33,9 mmol) **1a** in 80 ml MeOH und 0,69 ml (5,0 mmol) Et_3N elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) und aufgearbeitet: 8,8 g (92%) rohes (1:1)-Gemisch **1b** als weisses Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 1,25 und 1,32, 1,38 (*d*, $J \approx 7$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$); 3,23, 3,27 (*s*, CH_3O); 4,22, 4,28 (*2 quint.*, $J \approx 7$, $\text{H-C}(2)$); 5,1 (*s*, PhCH_2); 5,1–5,4 (*m*, $\text{H-C}(1')$); 5,5–5,7 (*br. d*, $J \approx 8$, N^2H); 6,4–6,8 (*br.*, N^1H); 7,3 (*s*, 5 arom. H).

Diphenyl-N-(benzyloxy-carbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (**1d**). Nach AAV 2 wurden 5,32 g (19 mmol) **1b** mit 7,5 ml (28,5 mmol) $\text{P}(\text{OPh})_3$ und 10,5 ml (21,5 mmol) TiCl_4 in 76 ml CH_2Cl_2 umgesetzt und aufgearbeitet. FC und Umkristallisation (Pentan/AcOEt) lieferten 8,29 g (90%) (1:1)-Gemisch **1d**. Schmp. 108,5–109,5°. MS: 482 (0,3, M^+), 390 (5), 389 (23), 388 (1), 304 (4), 281 (5), 262 (4), 239 (1), 233 (1), 212 (2), 206 (2), 205 (4), 185 (1), 178 (2), 141 (5), 140 (5), 137 (1), 135 (2), 134 (14), 121 (1), 113 (2), 108 (2), 107 (5), 105 (4), 95 (2), 94 (12), 93 (2), 92 (9), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 88 (2), 79 (3), 78 (1), 77 (13), 72 (2), 70 (11), 66 (2), 65 (11), 64 (1), 63 (2), 55 (1), 51 (4), 50 (1), 47 (2), 44 (19), 43 (1), 42 (4), 41 (1), 39 (4), 28 (3), 27 (1). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ (482,47): C 62,24, H 5,64, N 5,81; gef.: C 61,93, H 5,66, N 5,65.

Mittels HPLC (7,5% i-PrOH in Cyclohexan) wurde ca. 1 g **1d** getrennt ($\alpha = 1,40$).

L,L-**1d** (enthielt laut HPLC $\leq 0,5\%$ L,D-**1d**): t_R 10,47. Schmp. 98–100°. $[\alpha]_D^{25} = -36,1$ ($c = 3,4$, EtOH). IR (KBr): 3310s, 3060m, 3040m, 2980m, 2960m, 2920w, 2870w, 1685s, 1655s, 1605s, 1590s, 1535s, 1490s, 1465m, 1390m, 1375m, 1330m, 1260s, 1240s, 1230s, 1220s, 1200s, 1170s, 1155m, 1130m, 1110m, 1070s, 1050s, 1025s, 1005m, 1000m, 955s, 940s, 900m, 840w, 770s, 760s, 750s, 700s, 690s, 670m, 610w, 575m, 500w, 485w, 455w, 385w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,25 (*d*, $J = 7,3$, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$); 1,51 (*dd*, $J(\text{H},\text{P}) = 18,0$, $J(\text{H},\text{H}) = 7,3$, $\text{CH}_3\text{-C}(1'')$); 4,24 (*br. quint.*, $J \approx 7$, $\text{H-C}(2'')$); 4,86 (*ddq*, $J(\text{H},\text{P}) = 16,5$, $J(\text{H},\text{NH}) = 9,6$, $J(\text{H},\text{H}) = 7,3$, $\text{H-C}(1'')$); 5,10 (*s*, PhCH_2); 5,33 (*d*, $J = 7,6$, N^1H); 6,7 (*br.*, N^2H); 7,1–7,3 (*m*, 15 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 15,78 ($\text{C}(2'')$); 18,52 ($\text{C}(3'')$); 41,98 (*d*, $J(\text{C},\text{P}) = 160,0$, $\text{C}(1'')$); 50,65 ($\text{C}(2')$); 67,10 (PhCH_2); 120,38, 120,46 (*2d*, $J(\text{C},\text{P}) = 5,6$, 6,0, $\text{C}(2)$ von PhO); 125,33, 125,41 ($\text{C}(4)$ von PhO); 128,04, 128,42, 128,53 ($\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$, $\text{C}(4)$ von PhCH_2); 129,76, 129,85 ($\text{C}(3)$ von PhO); 136,22 ($\text{C}(1)$ von PhCH_2); 150,21, 150,35 (*2d*, $J(\text{C},\text{P}) = 11,0$, $\text{C}(1)$ von PhO); 155,88 (OCON); 171,83 (*d*, $J(\text{C},\text{P}) = 6,6$, $\text{C}(1')$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 18,50.

L,D-**1d** (enthielt laut HPLC $\leq 1,5\%$ L,L-**1d**): t_R 13,07. Schmp. 92–94°. $[\alpha]_D^{25} = +15,8$ ($c = 2,1$, EtOH). IR (KBr): 3280s, 3250s, 3060m, 3000w, 2980w, 2940w, 1730s, 1680m, 1650s, 1625w, 1995m, 1585s, 1550s, 1490s, 1455s, 1380m, 1375m, 1360m, 1330w, 1310w, 1285m, 1270s, 1260s, 1235s, 1205s, 1180s, 1170s, 1160s, 1130m, 1115m, 1085m, 1070m, 1050m, 1025s, 1010m, 950s, 930s, 900m, 775s, 760s, 740m, 690s, 610w, 560w, 535m, 510m, 490m, 470m, 435w, 400w, 380w, 360w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,30 (*d*, $J = 7,1$, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$); 1,53 (*br. dd*, $J(\text{H},\text{P}) = 17,9$, $J(\text{H},\text{H}) = 7,1$, $\text{CH}_3\text{-C}(1'')$); 4,22 (*br. m*, $\text{H-C}(2')$); 4,87 (*ddq*, $J(\text{H},\text{P}) = 16,6$, $J(\text{H},\text{NH}) = 9,6$, $J(\text{H},\text{H}) = 7,1$, $\text{H-C}(1'')$); 5,04, 5,11 (*AB*, $J = 12,2$, PhCH_2); 5,1 (*br.*, N^1H); 6,8 (*br.*, N^2H); 7,1–7,3 (*m*, 15 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 15,70 ($\text{C}(2'')$); 18,32 ($\text{C}(3'')$); 41,78 (*d*, $J(\text{C},\text{P}) = 160,0$, $\text{C}(1'')$); 50,52 ($\text{C}(2')$); 67,05 (PhCH_2); 120,39, 120,52 (*2d*, $J(\text{C},\text{P}) = 4,9$, $\text{C}(2)$ von PhO); 125,32, 125,46 ($\text{C}(4)$ von PhO); 128,09, 128,22, 128,55, ($\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$, $\text{C}(4)$ von PhCH_2); 129,74, 129,87 ($\text{C}(3)$ von PhO); 136,16 ($\text{C}(1)$ von PhCH_2); 150,06, 150,43 (*2d*, $J(\text{C},\text{P}) = 10,1$, $\text{C}(1)$ von PhO); 155,91 (OCON); 171,92 (*d*, $J(\text{C},\text{P}) = 5,1$, $\text{C}(1')$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 18,43.

(R)-(1-Aminoethyl)phosphonsäure (= (2-Decarboxy-L-alanin-2-yl)phosphonsäure; 'Ala'-P) aus L,L-**1d**. Nach AAV 3 wurden 224 mg (0,465 mmol) L,L-**1d** in 10 ml ges. HCl während 16 h hydrolysiert und dann aufgearbeitet. Das erhaltene, rohe 'Ala'-P (53 mg) wurde aus $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ umkristallisiert: 36 mg (62%) reines 'Ala'-P. $[\alpha]_D^{25} = -4,7$ ($c = 3,2$, H_2O). Weitere physikalische Daten: s. [25a].

Diethyl-N-(benzyloxy-carbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (**1e**) aus **1b**. Nach AAV 2 wurden 3,48 g (12,4 mmol) **1b** mit 3,23 ml (18,6 mmol) $\text{P}(\text{OEt})_3$ und 1,5 ml (13,6 mmol) TiCl_4 in 50 ml CH_2Cl_2 umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Aceton/Pentan 1:1) lieferte 2,72 g (57%) **1e** als farbloses Öl. Trennung mit HPLC (i-PrOH in Hexan) gelang nicht. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): nicht ganz rein, Integrale z. T. ungenau, *d* bei 3,78 nicht interpretiert; 1,20–1,42 (*m*, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$, $\text{CH}_3\text{-C}(1'')$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,00–4,24 (*m*, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,24–4,38 (*br. m*, $\text{H-C}(2')$); 4,38–4,56 (*m*, $\text{H-C}(1'')$); 5,10 (*s*, PhCH_2); 5,60–5,72 (*m*, N^1H); 6,92–7,13 (*br. m*, N^2H); 7,28–7,38 (*m*, 5 arom. H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): nicht ganz rein (Signale bei 7,87, 9,49, 11,06, 34,20); 25,74. MS: 386 (0,2, M^+), 139 (16), 138 (11), 111 (59), 109 (17), 97 (100), 96 (12), 95 (12), 94 (11), 93 (35), 83 (36), 82 (15), 81 (21), 80 (30), 79 (90), 66 (21), 65 (63), 59 (12), 47 (41), 45 (26), 43 (33), 31 (24), 29 (45), 28 (13), 27 (83), 15 (15). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ (386,39): C 52,85, H 7,04, N 7,25; gef.: C 52,01, H 6,97, N 7,12.

Diethyl-N-(benzyloxy-carbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (**1e**) aus **1d**. Nach AAV 4 wurden 482 mg (1 mmol) **1d** und 912 mg (4 mmol) $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 48 h unter Rückfluss gekocht und dann aufgearbeitet. FC lieferte 40 mg (10%) **1e**. $^1\text{H-NMR}$ und DC: identisch mit denjenigen von **1e** aus **1b**.

Diisopropyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (1f) aus **1d**. Nach *AAV 4* wurden 482 mg (1 mmol) **1d** mit 570 mg (2 mmol) $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ in 5 ml *i*-PrOH 48 h unter Rückfluss gekocht und dann aufgearbeitet. FC (AcOEt/Aceton 3:1) lieferte 310 mg (75%) **1f**. Trennung mit HPLC (*i*-PrOH in Hexan) gelang nicht. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,20–1,45 (*m*, $\text{CH}_3\text{-C}(2^1)$), $\text{CH}_3\text{-C}(1^2)$, 2 (CH_3) $_2\text{CHO}$); 4,2–4,5 (*m*, 2 (CH_3) $_2\text{CHO}$); 4,6–4,8 (*m*, $\text{H-C}(2^1)$, $\text{H-C}(1^2)$); 5,10 (*s*, PhCH_2); 5,56 (br., N^1H); 6,60–6,95 (br., N^2H); 7,25–7,40 (*m*, 5 arom. H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 23,70, 23,80. MS: 414 (4, M^+), 236 (11), 206 (11), 194 (36), 158 (19), 152 (53), 134 (16), 130 (15), 124 (16), 116 (20), 110 (16), 91 (100), 88 (18), 70 (13), 44 (72), 43 (50), 42 (10), 41 (15).

Diisopropyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (1f) aus **1e**. Nach *AAV 4* wurden 386 mg (1 mmol) **1e** mit 560 mg (2 mmol) $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 48 h in 5 ml *i*-PrOH unter Rückfluss gekocht, und dann aufgearbeitet. FC lieferte 165 mg (40%) **1f** als farbloses Öl. Die Verbindung war laut DC identisch mit **1f** aus **1d**.

N^2 -*(Benzyloxycarbonyl)-N* 2 -*(1'-methoxyethyl)-L-leucinamid (2b)*. Nach *AAV 1* wurde eine Lsg. von 5 g (14,9 mmol) **2a** in 40 ml MeOH und 0,3 ml (2,1 mmol) Et_3N elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $2,3 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. Man erhielt 4,69 g (14,6 mmol, 98%) rohes *ca.* (1:1)-Gemisch **2b** als farbloses Öl. Dieses wurde ohne weitere Reinigung für die Herstellung von **2d** verwendet.

Diphenyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-leucyl-(2-decarboxy-DL-alanin-2-yl)phosphonat (2d). Nach *AAV 2* wurden 4,69 g (14,6 mmol) **2b** mit 6,1 ml (23,3 mmol) $\text{P}(\text{O}Ph)_3$ und 1,9 ml (17,1 mmol) TiCl_4 in 60 ml CH_2Cl_2 umgesetzt und aufgearbeitet. Das *ca.* (1,5:1)-Gemisch **2d** (6,67 g, 87%) wurde mittels wiederholter FC (Pentan/Aceton 3:1) getrennt und aus AcOEt umkristallisiert. Trennung mit HPLC (2% *i*-PrOH in Hexan) war möglich ($\alpha = 1,24$).

L,D-2d: 2,67 g. R_f 0,28; t_R 14,06. Schmp. 88–89°. $[\alpha]_D^{25} = +6,5$ ($c = 5,6$, EtOH). IR (KBr): 3420w (br.), 3260s, 3060s, 2950s, 2870m, 1715s, 1660s, 1590s, 1540s, 1490s, 1470m, 1455s, 1385m, 1370w, 1355w, 1340w, 1315m, 1270s, 1235s, 1210s, 1185s, 1160s, 1120m, 1070m, 1040m, 1025s, 1005m, 980w, 950s, 930s (sh), 905m, 770s, 740m, 690s, 615w, 575m (br.), 540w, 520m, 490m, 470w, 455w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 0,89 (*d*, $J = 5,8$, 2 $\text{CH}_3\text{-C}(4^1)$); 1,25–1,71 (*m*, 2 $\text{H-C}(3^1)$, $\text{H-C}(4^1)$); 1,52 (*dd*, $J(\text{H}, \text{P}) \approx 18$, $J(\text{H}, \text{H}) \approx 7$, $\text{CH}_3\text{-C}(1^2)$); 4,22 (*m*, $\text{H-C}(2^1)$); 4,87 (br. *ddq*, $J(\text{H}, \text{P}) \approx 18$, $J(\text{H}, \text{NH}) \approx 9$, $J(\text{H}, \text{H}) \approx 7$, $\text{H-C}(1^2)$); 5,04, 5,10 (*AB*, $J = 12,3$, PhCH_2); 5,12 (br., N^1H); 6,82 (br. *m*, N^2H); 7,08–7,36 (*m*, 15 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 15,87 ($\text{C}(2^2)$); 21,85, 22,98 ($\text{C}(5^1)$); 24,77 ($\text{C}(4^1)$); 41,06 ($\text{C}(3^1)$); 41,92 (*d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 159,1$, $\text{C}(1^2)$); 53,80 ($\text{C}(2^1)$); 67,25 (PhCH_2); 120,47, 120,52 ($\text{C}(2)$ von PhO); 125,29, 125,39 ($\text{C}(4)$ von PhO); 128,06, 128,23, 128,53 ($\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$, $\text{C}(4)$ von PhCH_2); 129,73, 129,82 ($\text{C}(3)$ von PhO); 136,10 ($\text{C}(1)$ von PhCH_2); 150,17, 150,46 (*2d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 9,7$, $9,8$, $\text{C}(1)$ von PhO); 156,18 (OCON); 171,53 (*d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 5,8$, $\text{C}(1^1)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 18,55. Anal. ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$: C 64,11, H 6,34, N 5,34; gef.: C 63,67, H 6,42, N 5,36.

L,L-2d: 4,00 g. R_f 0,23; t_R 16,63. Schmp. 106,5–108°. $[\alpha]_D^{25} = -29,3$ ($c = 2,8$, EtOH). IR (KBr): 3400 (br. sh), 3310s, 3060m, 3040m, 2960s, 2930m, 2870m, 1715s (sh), 1690s, 1655s, 1590s, 1535s, 1490s, 1460m, 1455s, 1390m, 1370w, 1340w, 1320m, 1280s, 1260s, 1225s, 1210s, 1200s, 1165s, 1135w, 1115w, 1070w, 1035m, 1025s, 1010m, 955s, 940s, 905s, 835w (br.), 770s, 740m, 690s, 670m (sh), 615w, 580m, 535w, 520m, 450w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 0,82–0,87 (*m*, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(4^1)$); 1,38–1,54 (*m*, 2 $\text{H-C}(3^1)$); 1,49 (*dd*, $J(\text{H}, \text{P}) = 17,2$, $J(\text{H}, \text{H}) = 7,3$, $\text{CH}_3\text{-C}(1^2)$); 1,64 (*m*, $\text{H-C}(4^1)$); 4,25 (br. *m*, $\text{H-C}(2^1)$); 4,87 (*m*, $\text{H-C}(1^2)$); 5,05, 5,11 (*AB*, $J = 12,1$, PhCH_2); 5,37, 5,70 (br. *d. ca.* 4:1, $J = 8,2$, N^1H); 7,00 (br. *d*, $J \approx 9$, N^2H); 7,13–7,31 (*m*, 15 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 15,68 ($\text{C}(2^2)$); 21,89, 24,57 ($\text{C}(5^1)$); 22,91 ($\text{C}(4^1)$); 41,50 ($\text{C}(3^1)$); 41,81 (*d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 160,0$, $\text{C}(1^2)$); 53,53 ($\text{C}(2^1)$); 67,08 (PhCH_2); 120,42, 120,45 (oder 120,44) ($J(\text{C}, \text{P}) = 0$ (oder *d*, $J(\text{C}, \text{P}) \approx 5$), $\text{C}(2)$ von PhO); 125,38 ($\text{C}(4)$ von PhO); 128,03, 128,19, 128,52 ($\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$, $\text{C}(4)$ von PhCH_2); 129,83 ($\text{C}(3)$ von PhO); 136,18 ($\text{C}(1)$ von PhCH_2); 150,14, 150,28 (*2d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 10,6$, $11,3$, $\text{C}(1)$ von PhO); 156,25 (OCON); 172,05 (*d*, $J(\text{C}, \text{P}) = 6,0$, $\text{C}(1^1)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 18,60. MS: 524 (M^+), 432 (5), 431 (21), 323 (5), 304 (3), 262 (4), 247 (2), 238 (1), 233 (2), 220 (5), 217 (1), 212 (1), 183 (1), 177 (3), 176 (19), 155 (2), 141 (2), 140 (5), 134 (1), 121 (2), 108 (1), 107 (5), 105 (3), 95 (2), 94 (11), 92 (9), 91 (100), 86 (5), 77 (12), 70 (8), 65 (13), 44 (12), 43 (7), 39 (6).

(R)-(1-Aminoethyl)phosphonsäure (L'-Ala'-P) und *L-Leucin* aus **L,L-2d**. Eine Suspension von 1 g (1,91 mmol) **L,L-2d** wurde nach *AAV 3* 24 h hydrolysiert, und dann aufgearbeitet. Man erhielt 210 mg (88%) rohes 'Ala'-P, das 2mal aus $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ umkristallisiert wurde. $[\alpha]_D^{25} = -4,7$ ($c = 4,6$, H_2O). $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 80 MHz): 1,42 (*dd*, $J(\text{H}, \text{P}) = 15$, $J(\text{H}, \text{H}) = 7$, $\text{CH}_3\text{-C}(1)$); 3,65 (*dq*, $J(\text{H}, \text{P}) = 13$, $J(\text{H}, \text{H}) = 7$, $\text{H-C}(1)$). Weitere physikalische Daten: s. [25a].

Weiteres Eluieren mit 2,5% NH_3 -Lsg. und Aufarbeiten nach *AAV 3* lieferten 136 mg *L-Leucin* (laut $^1\text{H-NMR}$ mit 'Ala'-P verunreinigt). Einmaliges Umkristallisieren aus H_2O gab 25 mg (10%) *L-Leucin*. $[\alpha]_D^{25} = +15,1$ ($c = 1$, 3, 5N HCl).

(S)-(1-Aminoethyl)phosphonsäure (D'-Ala'-P) und *L-Leucin* aus **L,D-2d**. Nach *AAV 3* wurden 253 mg (0,483 mmol) **L,D-2d** in 10 ml 6N HCl 16 h hydrolysiert, und dann aufgearbeitet. Man erhielt 56 mg rohes *D'-Ala'-P* und 56

mg rohes L-Leucin. Nach einmaliger Umkristallisation von D-'Ala'-P aus H₂O/MeOH wurden 42 mg (70%) reines Produkt isoliert. $[\alpha]_D^{25} = +5,0$ ($c = 4,2$, H₂O). Weitere physikalische Daten: s. oben und [25a]. Leucin wurde einmal aus H₂O umkristallisiert: 18 mg (28%) reines Produkt. $[\alpha]_D^{25} = +14,0$ ($c = 1,8$, 5N HCl).

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-methoxy-3'-methylbutyl)-L-valinamid (**3b**). Nach AAV 1 wurden 5 g (13,7 mmol) **3a** in 40 ml MeOH und 0,3 ml (2,1 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $2,3 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC (Pentan/AcOEt 1:1) lieferte 4,80 g (13,7 mmol, 100%) ca. (1:1)-Gemisch **3b** als farbloses Öl. Dieses wurde direkt für die Herstellung von **3d** verwendet.

Dimethyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-valyl-(2-decarboxy-DL-leucin-2-yl)phosphonat (**3d**). Die 4,80 g (13,7 mmol) **3b** wurden nach AAV 2 in 55 ml CH₂Cl₂ mit 2,24 ml (20,5 mmol) P(OMe)₃ und 1,65 ml (15 mmol) TiCl₄ umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Pentan/Aceton 3:2) lieferte 5,68 g (96%) ca. (1:1)-Gemisch **3d** als farbloses Öl. Anal. ber. für C₂₀H₃₃N₂O₆P: C 56,07, H 7,76, N 6,54; gef.: C 55,44, H 7,62, N 6,48.

Mittels HPLC (10% i-PrOH in Cyclohexan) wurde ca. 1 g **3d** getrennt ($\alpha = 1,30$).

L,D-**3d** (enthält laut HPLC $\leq 1\%$ L,L-**3d**): t_R 9,81. Schmp. 79,5–81,5°. $[\alpha]_D^{25} = +22,6$ ($c = 2,0$, EtOH). IR (KBr): 3420m (br.), 3250s, 3060m, 2950s, 2870m, 2850w, 1720s, 1665s, 1645s, 1540s, 1495m, 1470s, 1455s, 1385m, 1370m, 1345w, 1300m, 1280s, 1260s, 1245s, 1225s, 1185m, 1150m, 1135m, 1120m, 1060s, 1050s, 1030s, 1000m, 980w, 920w, 840m, 830s, 790s, 745s, 695s, 615w, 560m, 530w, 500w, 470w, 455w, 400w. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,87–1,00 (m, 2 CH₃-C(3²), 2 CH₃-C(3³)); 1,47–1,87 (m, 2 H-C(2²), H-C(3²)); 2,16 (oct., $J = 6,8$, H-C(3¹)); 3,71, 3,70 (2d, $J(\text{H}, \text{P}) = 10,7$, 2 CH₃O); 4,11 (br. m, H-C(2¹)); 4,54 (m, H-C(1²)); 5,08, 5,12 (AB, $J = 12,8$, PhCH₂); 5,5 (br., N¹H); 6,8 (br., N²H); 7,34 (s, PhCH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 17,42, 19,36 (2 C(4¹)); 20,96, 23,34 (2 C(4²)); 24,45 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 23,8$, C(3²)); 31,34 (C(3¹)); 37,90 (C(2²)); 42,89 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 156,5$, C(1²)); 52,75, 53,59 (2d, $J(\text{C}, \text{P}) = 7,0$, 6,5, 2 CH₃O); 60,50 (C(2¹)); 66,90 (PhCH₂), 127,99, 128,16, 128,51 (C(2), C(3), C(4) von PhCH₂); 136,38 (C(1) von PhCH₂); 156,34 (OCON); 171,37 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 4,9$, C(1¹)). ³¹P-NMR (CDCl₃, 121 MHz): 28,05. MS: 428 (2, M⁺), 319 (5), 234 (4), 222 (6), 211 (1), 206 (6), 205 (1), 180 (7), 179 (1), 176 (4), 163 (2), 162 (19), 152 (1), 138 (3), 137 (15), 116 (2), 111 (2), 110 (5), 109 (5), 108 (4), 107 (3), 105 (1), 98 (2), 95 (1), 93 (3), 92 (8), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 86 (14), 84 (2), 80 (2), 79 (5), 77 (2), 72 (6), 70 (3), 69 (3), 65 (6), 63 (1), 56 (2), 55 (3), 51 (1), 44 (2), 43 (7), 42 (1), 41 (5), 39 (2), 30 (2), 29 (1), 28 (2), 27 (2).

L,L-**3d** (harzartig, enthält laut HPLC $\leq 1\%$ L,D-**3d**): t_R 11,58. $[\alpha]_D^{25} = -33,8$ ($c = 1,9$, EtOH). IR (KBr): 3450s (br.), 3320s (sh), 3070m, 2960s, 2870m, 2850w, 1705s, 1660s, 1585m, 1540s, 1500 (sh), 1470m, 1455m, 1385m, 1370m, 1345m, 1290m, 1235s, 1185m, 1150m, 1115w, 1095w, 1055s, 1035s, 875w, 830m, 810w, 775w, 740m, 700m, 560m, 470w. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,88, 0,91 (je d, $J = 6,1$, 2 CH₃-C(3²)); 0,92, 0,97 (2d, $J = 6,8$, 2 CH₃-C(3¹)); 1,43–1,74 (m, 2 H-C(2²), H-C(3²)); 2,12 (oct., $J = 6,6$, H-C(3¹)); 3,73, 3,76 (2d, $J(\text{C}, \text{P}) = 10,0$, 10,3, 2 CH₃O); 4,55 (m, H-C(1²)); 5,11 (s, PhCH₂); 5,4 (br., N¹H); 6,3 (br., N²H); 7,35 (s, PhCH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 17,63, 19,05 (2 C(4¹)); 21,06, 23,28 (2 C(4²)); 24,44 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 14,4$, C(3²)); 31,39 (C(3¹)); 37,96 (C(2²)); 42,87 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 156,2$, C(1²)); 53,02 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 6,8$, 2 CH₃O); 60,18 (C(2¹)); 127,97, 128,15, 128,51 (C(2), C(3), C(4) von PhCH₂); 136,29 (C(1) von PhCH₂); 156,34 (OCON); 171,45 (d, $J(\text{C}, \text{P}) = 4,9$, C(1¹)). ³¹P-NMR (CDCl₃, 121 MHz): 28,11.

(R)-(-1-Amino-3-methylbutyl)phosphonsäure (= (2-Decarboxy-L-leucin-2-yl)phosphonsäure; 'Leu'-P) aus L,L-**3d**. Nach AAV 3 wurden 590 mg (1,38 mmol) L,L-**3d** in 10 ml ges. HCl 4 d hydrolysiert und dann aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus H₂O/MeOH erhielt man 113 mg (49%) 'Leu'-P als weisse Plättchen. $[\alpha]_D^{25} = -30,6$ ($c = 1,1$, 1N NaOH) ([21a]: -28 ($c = 1$, 1N NaOH) für L-'Leu'-P). ¹H-NMR (1N NaOD, 300 MHz): 0,75, 0,81 (2d, $J = 6,6$, 6,7, 2 CH₃-C(3)); 1,15–1,34 (m, 2 H-C(2)); 1,64 (m, H-C(3)); 2,50 (dt (ddd), $J = 3,1$, 11,2, H-C(1)). ¹³C-NMR (2M NaOD, 75 MHz): 23,00, 26,12 (2 C(4)); 26,75 (d, $J = 12,2$, C(3)); 43,50 (C(2)); 50,34 (d, $J = 139,0$, C(1)). ³¹P-NMR (1N NaOD, 121 MHz): 23,00 (dt, $J = 11,1$, 6,7). Weitere physikalische Daten: s. [25b].

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-methoxy-3'-methylbutyl)-L-prolinamid (**4b**). Nach AAV 1 wurden 3,62 g (10 mmol) **4a** in 65 ml MeOH und 0,21 ml (1,51 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 83 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $2,6 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet: 2,81 g (81%) rohes **4b**. ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 1,9 (d, $J \approx 6,6$ H, 2 CH₃-C(3¹)); 1,05–2,40 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(2¹), H-C(3¹)); 3,25 (s, CH₃O); 3,5 (m, 2 H-C(5)); 4,3 (m, H-C(2)); 5,1 (m, H-C(1¹)); 5,15 (s, PhCH₂); 7,3 (s, 5 arom. H).

Dimethyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-prolyl-(2-decarboxy-DL-leucin-2-yl)phosphonat (**4d**). Nach AAV 2 wurden 2,77 g (7,95 mmol) rohes **4b**, 1,41 ml (12 mmol) P(OMe)₃ und 8 ml (8,8 mmol) TiCl₄ (1,1M in CH₂Cl₂) in 100 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet. FC (AcOEt) lieferte 2,75 g (81%) harziges ca. (1:1)-Gemisch **4d**. MS: 426 (7, M⁺), 317 (5), 291 (6), 222 (5), 204 (19), 161 (4), 160 (37), 140 (18), 121 (4), 110 (88), 109 (38), 95 (36), 93 (6), 92 (14), 91 (84), 80 (81), 79 (100), 77 (5), 70 (10), 65 (12), 59 (5), 49 (10), 48 (5), 47 (43), 43 (11), 41 (5), 31 (17), 29 (21), 28 (7), 15 (22).

Mittels HPLC (25% i-PrOH in Cyclohexan) wurden ca. 2 g **4d** getrennt. ($\alpha = 1,43$).

L,L-**4d** (enthält laut ³¹P-NMR ca. 5% L,D-**4d**): t_R 12,96. $[\alpha]_D^{25} = -63,3$ (für 99% diastereoisomerenreines

L,L-4d ($c = 1,6$, EtOH). IR (CHCl₃): 3600–3200m (br.), 3000s, 2960s, 1685s, 1510s, 1470m, 1450s, 1410s, 1355s, 1340m, 1310m, 1240s, 1185m, 1115s, 1090m, 1055s, 1035s, 980m, 920w, 880w, 830m, 695m, 660w, 610w, 560m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz, 100°): 0,78, 0,84 (2d, $J = 6,3, 6,2, 2 \text{ CH}_3\text{-C}(3^2)$); 1,46, 1,50–1,70, 1,75–2,00, 2,14 (4m, 1 H, 2 H, 3 H, 1 H, 2 H–C(3¹), 2 H–C(4¹), 2 H–C(2²), H–C(3²)); 3,4–3,5 (m, 2 H–C(5¹)); 3,648, 3,652 (2d, $J = 10,4, 2 \text{ CH}_3\text{O}$); 4,2–4,4 (m, H–C(2¹), H–C(1²)); 4,97, 5,12 (AB (br. d bei 4,97), $J = 13$, PhCH₂); 7,25–7,40 (m, 5 arom. H); 7,8 (br., N²H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 75 MHz, 100°): 20,41, 22,31 (2 C(4²)); 22,72 (C(4¹)); 23,46 (d, ³J(C,P) = 12,5, C(3²)); 29,95 (br., C(3¹)); 37,21 (C(2²)); 42,72 (d, ¹J(C,P) = 155, C(1²)); 46,36 (C(5¹)); 51,86, 52,16 (2d, ²J(C,P) = 5,9, 6,8, 2 CH₃O); 58,99 (C(2¹)); 65,37 (PhCH₂); 126,61, 126,95, 127,65 (C(2) bis C(4) von PhCH₂); 136,63 (C(1) von PhCH₂); 153,51 (OCON); 171,18 (d, ³J(C,P) = 4,8, C(1¹)). ³¹P-NMR ((D₆)DMSO, 121 MHz, 100°): 28,65; L,D-4d: 28,39. Anal. ber. für C₂₀H₃₁N₂O₆P (426,45): C 56,33, H 7,33, N 6,57; gef.: C 56,39, H 7,14, N 6,58.

L,D-4d (enthält laut ³¹P-NMR ca. 7% L,L-4d): t_R 10,22. [α_D^{RT}] = –10,2 ($c = 7,2$ EtOH). IR (CHCl₃): 3420m, 3300w (br.), 3000s, 2960s, 1685s, 1510s, 1470m, 1450s, 1410s, 1355s (br.), 1310m, 1180s, 1115m, 1090m, 1055s, 1035s, 980w, 920w, 910w, 880w, 825m, 695m, 660w, 610w, 550m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz, 100°): 0,79, 0,86 (2d, $J = 6,3, 6,2, 2 \text{ CH}_3\text{-C}(3^2)$); 1,43, 1,54–1,68, 1,76–1,88, 2,13 (4m, 1 H, 2 H, 3 H, 1 H, 2 H–C(3¹), 2 H–C(4¹), 2 H–C(2²), H–C(3²)); 3,38–3,49 (m, 2 H–C(5¹)); 3,60 (d, $J = 10,4, 2 \text{ CH}_3\text{O}$); 4,20–4,34 (m, H–C(2¹), H–C(1²)); 5,12, 4,97 (AB (br. d bei 4,97), $J = 12,8$, PhCH₂); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H); 7,70–7,85 (br., N²H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 75 MHz, 100°): 20,30, 22,35 (2 C(4²)); 22,76 (C(4¹)); 23,56 (d, $J = 12,8, C(3^2)$); 30,18 (br., C(3¹)); 37,23 (C(2²)); 42,68 (d, $J = 155,8, C(1^2)$); 46,31 (C(5¹)); 51,81, 52,29 (2d, $J = 6,8, 2 \text{ CH}_3\text{-O}$); 59,43 (C(2¹)); 65,44 (PhCH₂); 126,70, 126,98, 127,67 (C(2) bis C(4) von PhCH₂); 136,63 (C(1) von PhCH₂); 153,64 (OCON); 171,18 (d, $J = 4,9, C(1^1)$). ³¹P-NMR ((D₆)DMSO, 121 MHz, 100°): 28,37; L,L-4d: 28,62.

(R)-(1-Amino-3-methylbutyl)phosphonsäure (L-'Leu'-P) aus L,L-4d. Nach AAV 3 wurden 234 mg (0,55 mmol) L,L-4d in 10 ml conc. HCl-Lsg. 3 d hydrolysiert und aufgearbeitet. Zweimalige Umkristallisation des rohen 'Leu'-P (87 mg) lieferte 24 mg (26%) reines 'Leu'-P. [α_D^{RT}] = –27,7 ($c = 0,9$, 1N NaOH) ([21a]: –28 ($c = 1$, 1N NaOH) für L-'Leu'-P). ¹H-NMR (D₂O, 80 MHz): 0,87, 0,90 (2d, $J \approx 6,5, \text{CH}_3\text{-C}(3)$); 1,40–1,85 (m, 2 H–C(2), H–C(3)); 3,25 (m, H–C(1)). Weitere physikalische Daten: s. [25b].

N²-(Benzoyloxycarbonyl)-N¹-(1'-methoxy-2'-methylpropyl)-L-alaninamid (5b). Nach AAV 1 wurden 3,00 g (9,3 mmol) 5a in 25 ml MeOH und 0,2 ml (1,4 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 150 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, 2,3 F · mol⁻¹) und aufgearbeitet. Das rohe 5b ((1,1:1)-Gemisch; ¹H-NMR) wurde aus Et₂O/Pentan umkristallisiert: 2,74 g (80%) reines (1,1:1)-Gemisch 5b als weisse Kristalle. Schmp. 101–105°. IR (KBr): 3300, 3040, 2980, 1690, 1660, 1530, 1450, 1260, 1230, 1095, 700. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz, Nebendiastereoisomer in Klammern): 0,85 (0,86), 0,89 (0,90) (2d, $J = 6,4, 2 \text{ CH}_3\text{-C}(2^2)$); 1,31 (1,32) (d, $J = 7,0, \text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,81 (oct., $J = 7,0, \text{H-C}(2')$); 3,21 (m, CH₂O); 4,10–4,25 (m, H–C(2)); 4,710 (4,715) (dd, $J = 6,0, 9,3, \text{H-C}(1')$); 5,07 (s, PhCH₂); 6,60–6,80 (br., N²H); 7,20–7,40 (m, N¹H, 5 arom. H). MS: 293 (0,5), 276 (2), 265 (3), 233 (3), 206 (7), 134 (20), 91 (100), 87 (41), 71 (17), 55 (16), 28 (15). Anal. ber. für C₁₆H₂₄N₂O₄ (308,38): C 62,32, H 7,84, N 9,08; gef.: C 62,13, H 7,79, N 8,85.

N²-(Benzoyloxycarbonyl)-N¹-(1'-acetoxy-2'-methylpropyl)-L-alaninamid (5b'). Nach AAV 1 wurden 5,00 g (15,5 mmol) 5a in 40 ml AcOH und 0,32 ml (2,3 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 60 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, 2,3 F · mol⁻¹) und aufgearbeitet: 3,5 g (67%) rohes 5b'. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 90 MHz): 0,85 (br. $d, J = 7, 2 \text{ CH}_3\text{-C}(2^2)$); 1,15, 1,20 (2d, $J = 7, \text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,7–2,2 (m, CH₃CO, H–C(2²)); 3,9–4,3 (m, H–C(2)); 4,95 (s, PhCH₂); 5,9–6,2 (m, H–C(1¹)); 7,15–7,50 (br., 5 arom. H, N¹H); 8,2–8,5 (br. m, N²H).

Bis(2-chlorophenyl)-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonat (5d). Nach AAV 2 wurden 2,89 g (9,6 mmol) rohes 5b, 3,65 ml (14,0 mmol) Tris(2-chlorophenyl)-phosphit und 5,1 ml (10,6 mmol) TiCl₄-Lsg. (2M in CH₂Cl₂) in 32 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet. Nach FC erhielt man 4,86 g (90%) 5d. Schmp. 41–42°. Trennung mittels HPLC (i-PrOH in Hexan) gelang nicht. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz): 0,92–1,30 (m, CH₃-C(2¹), 2 CH₃-C(2²)); 2,24–2,48 (m, H–C(2²)); 4,18–4,42 (m, H–C(2¹)); 4,54–4,84 (m, H–C(1²)); 5,02 (m, PhCH₂); 7,0–7,7 (m, 13 arom. H, N¹H); 8,20–8,48 (m, N²H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 75 MHz): 18,5–20,5 (C(3¹), 2 C(3²)); 28,58, 28,65 (C(2²)); 49,5–52,3 (C(2¹), C(1²)); 65,13 (PhCH₂); 119,5–130,5 (C(2), C(3), C(4), C(5) von 2-Cl-PhO, C(2), C(3), C(4) von PhCH₂); 136,63 (C(1), von PhCH₂); 145,5, 149,4 (2m, C(1) von 2-Cl-PhO); 155,15, 155,25 (OCON); 172,86, 172,95 (C(1¹)). ³¹P-NMR ((D₆)DMSO, 121 MHz): 19,5–20,5 (m).

Diphenyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonat (5e). Nach AAV 2 wurden 5,33 g (17,3 mmol) 5b und 5,00 ml (19 mmol) P(OPh)₃ mit 10,4 ml (20,8 mmol) TiCl₄-Lsg. (2M in CH₂Cl₂) in 70 ml CH₂Cl₂ (rot-braune Lsg.) umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Et₂O/Pentan 1:1, dann Et₂O) lieferte 6,80 g (77%) reines (1,5:1)-Gemisch 5d. Durch Umkristallisation aus Et₂O/Pentan wurde keine Erhöhung des Diastereoisomerenverhältnisses festgestellt. Schmp. 113,5–114,5°. IR (KBr): 3310, 3060, 2980, 2940, 1720, 1680, 1660, 1590, 1540, 1520, 1490, 1270, 1250, 1230, 1180, 950, 930. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz, 150°, Nebendiastereoisomer in Klammern): 1,04–1,11 (m, 2 CH₃-C(2²)); 1,29 (1,32) (d, $J = 7,0, 3 \text{ CH}_3\text{-C}(2^1)$); 2,25–2,45 (m, H–C(2²));

4,24–4,36 (*m*, H–C(2¹)); 4,52–4,67 (*m*, H–C(1²)); 5,10 (*s*, PhCH₂); 6,74–6,88 (br., N¹H); 7,12–7,40 (*m*, 15 arom. H); 7,64–7,78 (br., N²H). ³¹P-NMR ((D₆)DMSO, 150°): 20,24 Hauptdiastereoisomer, 20,12 Nebendiastereoisomer. MS: 417 (79), 332 (14), 309 (44), 290 (17), 275 (35), 248 (16), 233 (58), 213 (31), 169 (48), 162 (25), 134 (40), 94 (48), 91 (100), 77 (28), 72 (58), 55 (25). Anal. ber. für C₂₇H₃₁N₂O₆P (510,53): C 63,52, H 6,12, N 5,49; gef.: C 63,28, H 6,16, N 5,44.

(2-Chlorophenyl)ethyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonat (**5f**) und Diethyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonat (**5g**). Nach AAV 4 wurden 300 mg (0,53 mmol) **5d** mit 483 mg (2,12 mmol) Ti(OEt)₄ in 10 ml EtOH 24 h umgeestert und dann aufgearbeitet. FC lieferte 27 mg (11%) **5f** und 109 mg (52%) **5g** als farblose Öle.

5f: ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,9–1,1 (*m*, 2 CH₃–C(2²)); 1,1–1,5 (*m*, CH₃–C(2¹), CH₃CH₂); 1,84–2,40 (*m*, H–C(2²)); 3,9–4,8 (*m*, H–C(2¹), H–C(1²), CH₃CH₂); *ca.* 5,10, 5,12 (2*s*, PhCH₂); 5,3–5,6 (br., N¹H); 6,6–6,9 (br., N²H); 7,0–7,4 (*m*, 9 arom. H).

5g: Trennung mittels HPLC (10% i-PrOH in Hexan): *t*_R 11,91 bzw. 13,44; α = 1,19. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 1,0 (*d*, *J* = 7,2 CH₃–C(2²)); 1,1–1,6 (*m*, CH₃–C(2¹), 2 CH₃CH₂); 2,2 (*m*, H–C(2²)); 3,8–4,7 (*m*, 2 CH₃CH₂, H–C(2¹), H–C(1²)); 5,1 (*s*, PhCH₂); 5,9–6,3 (br. *m*, N¹H); 7,3 (*s*, 5 arom. H); 7,2–7,7 (br. *m*, N²H).

(R)-(-1-Amino-2-methylpropyl)phosphonsäure (= (2-Decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonsäure; L-Val'-P) aus **5e**. Nach AAV 3 wurde 1 g (2 mmol) **5e** in 20 ml 6*N* HCl 6 h unter Rückfluss gekocht und dann aufgearbeitet. Das erhaltene rohe 'Val'-P wurde mehrmals aus H₂O/EtOH umkristallisiert und war danach laut DC und NMR frei von L-Alanin. Schmp. 275–280° ([25a]: 273–278°). [α]_D²⁵ = +0,9 (*c* = 1,1, 1*M* NaOH) ([25a]: [α]_D²⁵ = –0,80 (*c* = 2, 1*M* NaOH) für das (S)-Enantiomer. Weiter physikalische Daten: s. [25a].

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹,N¹-(2-methoxytetramethylene)-L-valinamid (**6b**). Nach AAV 1 wurden 4,93 g (14,2 mmol) **6a** in 40 ml MeOH und 0,30 ml (2,1 mmol) Et₃N elektrolysiert (*i* = 200 mA · cm⁻², 2,3 F · mol⁻¹) und aufgearbeitet; 4,68 g (99%) rohes **6b** als farbloses Öl. Dieses wurde direkt für die Umsetzung mit P(OMe)₃ verwendet.

Dimethyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-valyl-(2-decarboxy-DL-prolin-2-yl)phosphonat (**6d**). Nach AAV 2 wurden 4,78 g (14,3 mmol) rohes **6b**, 2,53 ml (21,5 mmol) P(OMe)₃ mit 1,73 ml (15,7 mmol) TiCl₄ in 57 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Pentan/Aceton) lieferte 5,80 g (98%) **6d** als farbloses Öl, das mittels HPLC (30% i-PrOH in Hexan) getrennt wurde: *t*_R 9,81 und 12,01; α = 1,36. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,86–1,14 (*m*, 2 CH₃–C(3¹)); 1,88–2,46 (*m*, H–C(3¹), 2 H–C(2²), 2 H–C(3²)); 3,54–3,90 (*m*, 2 CH₃–O, 2 H–C(4²)); 4,30–4,46 (*m*, H–C(2¹)); 4,46–4,72 (*m*, H–C(1²)); 5,00–5,14 (*m*, PhCH₂); 5,36–5,56 (*m*, N¹H); 7,34 (*s*, 5 arom. H). ³¹P-NMR (CDCl₃, 121 MHz): 28,05, 27,27. MS: 412 (11,8), 413 (2,6), 208 (4), 207 (9), 206 (8), 180 (3), 179 (4), 178 (11), 162 (15), 160 (5), 152 (5), 151 (3), 140 (19), 137 (4), 121 (25), 111 (4), 110 (92), 109 (42), 105 (4), 101 (4), 98 (3), 95 (39), 93 (15), 92 (11), 91 (80), 90 (3), 86 (13), 84 (19), 81 (3), 80 (83), 79 (100), 78 (4), 77 (8), 71 (3), 70 (33), 69 (3), 68 (3), 65 (12), 63 (4), 59 (11), 58 (4), 56 (3), 55 (3), 51 (12), 50 (3), 49 (35), 48 (9), 47 (53), 45 (4), 44 (3), 43 (29), 42 (4), 41 (7), 39 (6), 35 (7), 31 (16), 30 (5), 29 (25), 28 (7), 27 (4), 15 (24), 14 (5).

O¹-Benzyl-N²-(benzyloxycarbonyl)-N¹,N¹-(2-methoxytetramethylen)-L-tyrosinamid (**7b**). Nach AAV 1 wurden 1,00 g (4,00 mmol) **7a** in 20 ml MeOH und 0,20 ml (1,4 mmol) Et₃N elektrolysiert (*i* = 100 mA · cm⁻², 2,4 F · mol⁻¹) und aufgearbeitet. FC (Pentan/AcOEt 9:11) lieferte 978 mg (50%) **7b** als weissen Schaum. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz): schwer interpretierbar, da anscheinend ein Diastereoisomer in zwei Konformationen vorliegt; 1,00–2,16 (*m*, *ca.* 4 H, 2 H–C(2²), 2 H–C(3²)); 1,22 (Verunreinigung?); 2,54–3,80 (*m*, *ca.* 7 H, 2 H–C(3¹), 2 H–C(4²), CH₃O); 3,31 (H₂O); 3,20–5,46 (*m*, H–C(2¹), H–C(1²), PhCH₂O(CO), PhCH₂OAr); 6,80–7,86 (*m*, 14 arom. H, N¹H).

Bis(2-chlorophenyl)-O-benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-tyrosyl-(2-decarboxy-DL-prolin-2-yl)phosphonat (**7d**). Nach AAV 2 wurden 978 mg (2,00 mmol) **7b**, 0,8 ml (3,0 mmol) Tris(2-chlorophenyl)-phosphit und 2,2 ml (1,1 mmol) TiCl₄-Lsg. (2*M* in CH₂Cl₂) in 9 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet. FC (EtOAc/Pentan/Aceton 5:5:1) lieferte 495 mg (33%) **7d** als farbloses Öl, das mittels HPLC (7,5% i-PrOH in Hexan) getrennt wurde: *t*_R 8,04 und 10,71; α = 1,53. Auch nach wiederholter HPLC-Chromatographie konnte kein reines Produkt erhalten werden. Beide Signale scheinen von je zwei Verbindungen zu stammen. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz) konnte nicht interpretiert werden. ³¹P-NMR ((D₆)DMSO, 121 MHz): Gemisch mit kleinerer *t*_R zeigt zwei Signale bei 21,14 und 20,29 ppm.

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(methoxymethyl)-L-alaninamid (**8b**). Nach AAV 1 wurden 5,0 g (18 mmol) **8a** in 40 ml MeOH und 0,28 ml (2 mmol) Et₃N elektrolysiert (*i* = 200 mA · cm⁻², 2,2 F · mol⁻¹) und aufgearbeitet. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Pentan lieferte 4,70 g (98%) reines **8b**. Schmp. 107–108°. IR (KBr): 3320, 3060, 3040, 2990, 2940, 1690, 1660, 1530, 1260, 1060, 920, 700. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 1,40 (*d*, *J* = 7, CH₃–C(2)); 3,25 (*s*, CH₃O); 4,25 (*quint.*, *J* = 7, H–C(2)); 4,65 (*d*, *J* = 6, 2 H–C(1¹)); 5,10 (*s*, PhCH₂); 5,30–5,70 (br., N²H); 6,70–7,10 (br., N¹H); 7,30 (*s*, 5 arom. H). MS: 267 (0,3, M⁺ + 1), 234 (2), 179 (10), 178 (41), 149 (5), 134 (52), 128

(25), 107 (12), 91 (100), 88 (59), 65 (22), 45 (81), 28 (9). Anal. ber. für $C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266,30): C 58,63, H 6,81, N 10,52; gef.: C 58,59, H 6,82, N 10,56.

Diphenyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanyl-(2-decarboxyglycine-2-yl)phosphonat (8d). Nach AAV 2 wurden 1,33 g (5,0 mmol) **8b** und 1,45 ml (5,5 mmol) $P(OPh)_3$ mit 3,0 ml (6,0 mmol) $TiCl_4$ -Lsg. (2M in CH_2Cl_2) umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Et_2O /Pentan) und Umkristallisation (CH_2Cl_2 /Pentan) lieferten 1,31 g (59%) reines **8d**. Schmp. 107,5–108,5°. $[\alpha]_D^{25} = -12,6$ ($c = 0,6$, $CHCl_3$). IR (KBr): 3300, 3260, 3080, 2980, 2940, 1720, 1680, 1660, 1490, 1210, 960. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1,30 (d , $J = 6$, $CH_3-C(2'')$); 4,00–4,12 (m , 2 $H-C(1'')$); 4,20–4,35 (m , $H-C(2'')$); 5,08, 5,13 (AB , $J = 12$, $PhCH_2$); 5,23–5,35 (m , N^1H); 6,80–6,95 (m , N^2H); 7,10–7,40 (m , 15 arom. H). ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): 13,00–13,50 (br., Rotamere). MS: 375 (12), 290 (4), 267 (20), 239 (7), 198 (8), 191 (10), 149 (10), 134 (10), 107 (17), 91 (100), 77 (17), 65 (24). Anal. ber. für $C_{22}H_{25}N_2O_6P$ (444,20): C 59,46, H 5,67; gef.: C 59,62, H 5,40.

S³-Benzyl-N²-(benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-phenylethyl)-L-cysteinamid (9b). Nach AAV 1 wurden 4,20 g (8,52 mmol) **9a** in 32 ml MeOH und 0,17 ml (1,22 mmol) Et_3N elektrolysiert ($i = 200$ mA \cdot cm^{-2} , 2,2 F \cdot mol^{-1}) und aufgearbeitet. FC (Et_2O /Pentan) lieferte 1,90 g (44%) **9b** als farbloses Öl. Dieses wurde direkt für die Herstellung von **9d** verwendet.

Diphenyl-S-benzyl-N-(benzyloxycarbonyl)-L-cysteinyl-(2-decarboxy-DL-phenylalanin-2-yl)phosphonat (9d). Nach AAV 2 wurden 1,82 g (3,80 mmol) **9b**, 1,5 ml (5,7 mmol) $P(OPh)_3$ und 2,09 ml (4,18 mmol) $TiCl_4$ (2M in CH_2Cl_2) umgesetzt und aufgearbeitet. FC lieferte 820 mg (32%) **9d** als weisses Pulver. Trennung mittels HPLC (*i*-PrOH in Hexan) gelang nicht. (Umkrist. AcOEt/Pentan.) Schmp. 113,5–116,5°. IR (KBr): 3400 (br.), 3270s, 3060m, 3030m, 2940m, 1720s, 1695s, 1660s, 1550 (sh), 1530s, 1490s, 1455s, 1410w, 1385w, 1325w, 1270 (sh), 1255s, 1230s, 1210s, 1190s, 1160s, 1070w, 1040m, 1025m, 1005m, 940s, 770s, 760s, 740m, 695s, 615m, 600m, 560w, 530w, 490m. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 2,26–3,48 (4m, 2 $H-C(3')$, 2 $H-C(2'')$); 3,59, 3,62 (2 br. s, $PhCH_2S$ beider Diastereoisomerer); 4,04–4,23 (m , $H-C(2'')$); 5,00–5,20 (m , $H-C(1'')$); 5,08 (s, $PhCH_2O$); 5,30, 5,40 ($2d$, $J = 7,6$, 7,9, N^1H beider Diastereoisomerer); 6,85 (br. d , $J = 9,4$, N^2H); 7,05–7,45 (m , 25 arom. H). ^{31}P -NMR ($CDCl_3$, 121 MHz): 16,81, 16,59 (ca. 1,3:1). MS: 680 (1,3, M^+), 590 (1), 589 (3), 587 (1), 546 (1), 545 (4), 479 (1), 438 (2), 437 (1), 436 (4), 409 (2), 380 (2), 352 (1), 337 (1), 311 (1), 256 (2), 215 (1), 214 (1), 210 (2), 192 (2), 177 (2), 167 (3), 166 (1), 164 (2), 149 (1), 146 (3), 141 (1), 140 (2), 128 (2), 123 (1), 121 (2), 120 (11), 119 (3), 118 (1), 104 (1), 103 (1), 95 (2), 94 (11), 93 (1), 92 (9), 91 (100), 90 (1), 89 (1), 79 (1), 78 (1), 77 (6), etc., 65 (8), etc. Anal. ber. für $C_{38}H_{37}N_2O_6PS$ (680,77): C 67,05, H 5,48, N 4,11; gef.: C 67,41, H 5,54, N 4,01.

N¹-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-hydroxyethyl)-L-prolinamid (10b) und N¹-(Benzyloxycarbonyl)-L-prolinamid (10c). a) Nach AAV 1 wurden 2,0 g (6,2 mmol) **10a** in 25 ml AcOH und $EtN(i-Pr)_2$ elektrolysiert ($i = 250$ mA \cdot cm^{-2} , 13,4 F \cdot mol^{-1}) und aufgearbeitet. FC (AcOEt) lieferte 960 mg (50%) Diastereoisomerengemisch **10b** und 210 mg (12%) **10c**. Rühren von **10b** in 70% CF_3COOH/H_2O (6 h, 30°) lieferte nahezu quantitativ **10c**.

b) Nach AAV 1 wurden 1,5 g (4,9 mmol) **16a** in 25 ml MeOH und $EtN(i-Pr)_2$ elektrolysiert ($i = 250$ mA \cdot cm^{-2} , 16,5 F \cdot mol^{-1}) und aufgearbeitet. Nachbehandlung mit 70% CF_3COOH (8 h, 25°) lieferte 780 mg (64%) **10c**.

10b: IR ($CHCl_3$): 3200–3500, 3420s, 1690m, 1500s, 1450s, 1410s, 1350s, 1120s, 1085s. 1H -NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 1,1 (m , $CH_3-C(1')$); 1,8–2,2 (m , 2 $H-C(3)$, 2 $H-C(4)$); 3,4–3,6 (m , 2 $H-C(5)$); 4,3 (m , $H-C(2)$); 5,3 (m , $H-C(1')$); 5,18 (s, $PhCH_2$); 7,35 (br., 5 arom. H).

10c: IR ($CHCl_3$): 3500w, 1690m, 1410m, 1350s. 1H -NMR ($(D_6)DMSO$, 250 MHz): 1,8–2,2 (m , 2 $H-C(3)$, 2 $H-C(4)$); 3,45 (m , 2 $H-C(5)$); 4,18 (dd , $J = 8, 2,5$, $H-C(2)$); 5,7 (s, $PhCH_2$); 7,3 (m , 5 arom. H); 6,9 (br., 2 N^2H).

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-methoxy-2'-phenylethyl)-L-glutaminamid (11b). Nach AAV 1 wurden 1,45 g (3,4 mmol) **11a** in 25 ml AcOEt/AcOH/ Et_3N /*t*-BuOH 18:7:2:1 elektrolysiert ($i = 50$ mA \cdot cm^{-2} , 3,4 F \cdot mol^{-1}) und aufgearbeitet. FC ($CHCl_3$ /MeOH 7:1) lieferte 350 mg (25%) Diastereoisomerengemisch **11b**. Hydrolyse mit 10 ml 70% CF_3COOH/H_2O (6 h, 25°) lieferte 164 mg (69%) N^2 -(Benzyloxycarbonyl)glutaminamid. Schmp. 173–175° (H_2O) ([26]: Schmp. 174–175°).

11b: 1H -NMR ($(D_6)DMSO$, 250 MHz, 100°. Diastereoisomeres in Klammern): 2,1 (m , 2 $H-C(4)$); 2,15 (m , 2 $H-C(3)$); 2,85 (2,87) (AB von ABX , $J(A, B) = 10$, $J(B, X) = 6,5$, $J(A, X) = 7,5$, 2 $H-C(2'')$); 3,96 (3,98) (s, CH_3O); 4,02 (m , $H-C(2)$); 5,04 (s, $PhCH_2O$); 5,15 (m , X von ABX , $H-C(1')$); 7,2–7,35 (m , 10 arom. H).

N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-(1'-methoxymethyl)-L-leucinamid (12b) und N²-(Benzyloxycarbonyl)-L-leucinamid (12c). Nach AAV 1 wurden 1,2 g (3,7 mmol) **12a** in 25 ml MeOH und $EtN(i-Pr)_2$ elektrolysiert ($i = 250$ mA \cdot cm^{-2} , 7,0 F \cdot mol) und aufgearbeitet. FC (Hexan/AcOEt 1:1) lieferte 680 mg (60%) **12b**. Davon wurden 300 mg (1,02 mmol) mit 15 ml 0,5N HCl 4 h hydrolysiert: 215 mg (84%) **12c**. Schmp. 126–128° ([27]: 128–129°).

12b: IR (KBr): 3430s, 3320w, 1690m, 1500m, 1130m. 1H -NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,97 (d , $J = 6,3$, 2 $CH_3-C(4)$); 1,6 (m , 2 $H-C(3)$, $H-C(4)$); 3,28 (s, CH_3O); 4,2 (m , $H-C(2)$); 4,66 (d , $J = 7,2$, 2 $H-C(1')$); 5,1 (s, $PhCH_2$); 5,22 (d , $J = 9$, N^2H); 7,06 (t , $J = 8,1$, N^1H); 7,34 (br., 5 arom. H).

N^2 -(*Benzyloxycarbonyl*)- N^1 -(*acetoxymethyl*)-*L*-leucinamid (**12b'**) und dessen *N,O*-Halbacetal. Nach *AAV 1* wurden 3,2 g (10 mmol) **12a** in 250 ml AcOH und EtN(i-Pr)₂ elektrolysiert ($i = 30 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $1,5 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC (Hexan/AcOEt 2:1) lieferte neben 1,5 g (47%) **12a** 850 mg (48%) **12b'**. Dieses wurde in einer Lsg. von 15 ml Dioxan/ges. NaHCO₃-Lsg. (2:1) 3 h bei 25° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 655 mg (88%) N^2 -(*Benzyloxycarbonyl*)- N^1 -(*hydroxymethyl*)-*L*-leucinamid (Halbacetal von **12b'**).

12b': ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,97 (*d*, $J = 6,3$, 2 CH₃-C(4)); 1,6 (*m*, 2 H-C(3), H-C(4)); 2,04 (*s*, CH₃CO); 4,2 (*m*, H-C(2)); 5,12 (*s*, PhCH₂); 5,24 (*d*, $J = 7,2$, 2 H-C(1')); 5,46 (*d*, $J = 9$, N²H); 7,38 (br., 5 arom. H); 7,48 (*t*, $J = 8,1$, N¹H).

Halbacetal von **12b'**: IR (KBr): 3300w, 1685s, 1665s, 1530s, 1275s, 1230s, 1030s. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 90 MHz): 4,0 (*m*, H-C(2)); 4,5 (*m*, 2 H-C(1')); 5,04 (*s*, PhCH₂); 5,46 (*t*, $J = 7,2$, H-O); 8,38 (*t*, $J = 6,1$, N¹H).

N^2 -*f*-(*tert-Butyl*)oxycarbonyl]- N^1 -(*l*-methoxymethyl)- N^1 -methyl-*L*-alaninamid (**13b**). Nach *AAV 1* wurden 543 mg (2,09 mmol) **13a** in 4,5 ml MeOH und 0,12 ml (0,86 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 400 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $2,5 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$). Eindampfen des Gemisches und FC (Hexan/AcOEt 1:1) lieferten 299 mg (58%) **13b**. ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 1,33 (br. *d*, $J = 7$, CH₃-C(2)); 1,45 (*s*, *t*-Bu); 3,00, 3,08 (2*s*, *ca.* 1:1, CH₃N¹); 3,25, 3,35 (2*s*, *ca.* 1:1, H₃CO); 4,9–5,1 (*m*, H-C(2), 2 H-C(1')); 5,45 (br., NH).

N^2 -*f*-(*tert-Butyl*)oxycarbonyl]- N^1 -(*acetoxymethyl*)- N^1 -methyl-*L*-alaninamid (**13b'**). Nach *AAV 1* wurden 2,65 g (10,2 mmol) **13a** in 50 ml AcOH und 0,28 ml (2,0 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 50\text{--}64 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $3,2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC (Et₂O/Hexan 3:1) lieferte 1,92 g (69%) **13b'** als farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 1,3 (*d*, $J = 7$, CH₃-C(2)); 1,4 (*s*, *t*-Bu); 2,05 (*s*, CH₃-CO); 3,15, 3,0 (2 br. *s*, *ca.* 1,5:1, CH₃N¹); 4,4–4,9 (*m*, H-C(2)); 5,0–5,7 (br. *m*, 2 H-C(1'), N²H).

N-(*Benzyloxycarbonyl*)-*L*-seryl- N^1 -(*l*-methoxyethyl)-*L*-prolinamid (**14b**). Nach *AAV 1* wurden 650 mg (1,6 mmol) **14a** in 25 ml MeOH und EtN(i-Pr)₂ elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $7,8 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC (AcOEt/MeOH 7:1) lieferte 125 mg (20%) **14b**. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 250 MHz, Diastereoisomeres in Klammern): 1,18 (1,22) (*d*, $J = 5,1$, CH₃-C(1')); 1,8–2,2 (*m*, 2 H-C(3'), 2 H-C(4'')); 3,12 (3,15) (*s*, CH₃O); 3,6 (*m*, 2 H-C(3'), 2 H-C(5'')); 4,4 (*m*, H-C(2'), H-C(2'')); 5,08 (*s*, PhCH₂); 5,15 (*m*, H-C(1')); 6,9 (*m*, NH); 7,34 (br., 5 arom. H); 7,7 (*m*, NH).

N-(*Benzyloxycarbonyl*)-*L*-valyl-*L*-prolyl-glycyl-*L*-valin (**15a**). Zu 15 ml MeOH wurden bei –30° 4 ml (55 mmol) SOCl₂ getropft und dann portionenweise 8,7 g (50 mmol) Gly-Val zugegeben. Man liess auf RT. erwärmen und rührte noch 2 h. Einengen und Trocknen lieferte 8,9 g (79%) Gly-Val-OMe·HCl als weissen Schaum. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 1,95 (br. *d*, $J \approx 6$, 2 CH₃-C(3'')); 2,15 (*m*, H-C(3'')); 3,7 (br. *s*, CH₃O); 3,9–4,6 (br. *m*, 2 H-C(2'), H-C(2'')); 8,05 (br., H₃N⁺); 8,4 (br., N²H). Davon wurden 2,24 g (10 mmol) zusammen mit 3,48 g (10 mmol) Z-Val-Pro, 1,2 g (10 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 1,4 ml (10 mmol) Et₃N in 30 ml DMF/MeCN 1:1 gelöst. Zu dieser Lsg. wurden bei –10° 2,06 g (10 mmol) DCC gegeben und 10 h bei dieser Temp. gerührt. Es wurde filtriert, eingeeengt, in 100 ml AcOEt aufgenommen, mit je 50 ml H₂O und Citronensäure (10% in H₂O) gewaschen, getrocknet und eingedampft: 4,24 g weissen Schaum. FC lieferte 3,70 g (71%) Z-Val-Pro-Gly-Val-OMe (laut ¹³C-NMR nicht ganz isomerenfrei). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 300 MHz): 0,80–0,95 (*m*, 2 CH₃-C(3'), 2 CH₃-C(3'')); 1,66–2,14 (*m*, H-C(3'), 2 H-C(3''), 2 H-C(4''), H-C(3'')); 3,50–3,86 (*m*, 2 H-C(5''), 2 H-C(2'')); 3,63 (*s*, CH₃O); 4,02, 4,15, 4,32 (*t*, $J = 8,4$, *dd*, $J = 6,8$, 7,9, br. *dd*, $J = 4,7$, 7,5, H-C(2'), H-C(2'')); 4,99, 5,05 (*AB*, $J = 12,7$, PhCH₂); 7,00–7,44 (*m*, 5 arom. H, NH); 7,85 (br. *d*, $J = 8,1$, NH); 8,21 (br. *t*, $J = 5,5$, N³H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 75 MHz): 18,35, 18,53, 18,81, 18,90 (2 C(4'), 2 C(4'')); 24,48 (C(4'')); 29,10 (C(3'')); 29,60, 29,74 (C(3'), C(3'')); 41,68 (C(5'')); 47,10 (C(2'')); 51,57 (CH₃O); 57,43, 57,92, 59,47 (C(2'), C(2''), C(2'')); 65,35 (PhCH₂); 127,61, 127,70, 128,25 (C(2), C(3), C(4) von Ph); 136,96 (C(1) von Ph); 156,10 (OCN); 169,01, 170,26, 171,79, 171,86 (C(1'–4')). Anal. ber. für C₂₃H₃₈N₄O₇ (518,61): C 60,22, H 7,39, N 10,80; gef.: C 59,57, H 7,47, N 10,43.

Zu einer Lsg. von 2,078 g (4,0 mmol) Z-Val-Pro-Gly-Val-OMe in 10 ml MeOH wurden bei RT. 4,4 ml 1N NaOH gegeben. Nach 3 h Rühren wurde mit 1 ml 1N HCl versetzt und MeOH abgedampft. Die Säure wurde durch Zugabe von 3,4 ml HCl 1N zu der klaren Lsg. ausgefällt. Filtrieren, Waschen mit H₂O, Lösen in MeOH und Einengen lieferten 1,76 g (87%) **15a**.

N-(*Benzyloxycarbonyl*)-*L*-valyl-*L*-prolyl- N^1 -(*l*-methoxy-2'-methylethyl)glycinamid (**15b**). Nach *AAV 1* wurden 1,76 g (3,49 mmol) **15a** in 10 ml MeOH und 0,07 ml (0,50 mmol) Et₃N elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $3,5 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC (Aceton/Pentan 1:1) lieferte 1,11 g (65%) **15b** als weissen Schaum. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,5–1,1 (*m*, 2 CH₃-C(3'), 2 CH₃-C(2'')); 1,50–2,35 (*m*, H-C(3'), 2 H-C(3''), 2 H-C(4'), H-C(2'')); 3,20, 3,22 (2*s*, CH₃O); 3,35–4,55 (*m*, H-C(2'), 2 H-C(2''), 2 H-C(2'')); 2,55–2,90 (*m*, H-C(1')); 5,0 (*s*, PhCH₂); 5,7, 5,9 (2 br. *d*, $J \approx 9$, N¹H); 6,65–7,65 (*m*, 5 arom. H, N³H, N⁴H).

Diphenyl-*N*-(*benzyloxycarbonyl*)-*L*-valyl-*L*-prolyl-glycyl-(2-decarboxy-DL-valin-2-yl)phosphonat (**15d**). Nach *AAV 2* wurden 1,11 g (2,26 mmol) **15b** mit 0,89 ml (3,39 mmol) P(OPh)₃ und 0,27 ml (2,46 mmol) TiCl₄ in 10 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet. FC (AcOEt/Aceton 4:1) lieferte 1,30 g (83%) *ca.* (1:1)-Diastereoisomere-

misch **15d**, das mittels HPLC (25% *i*-PrOH in Hexan) getrennt wurde: $t_R = 10,23$ und $11,86$; $\alpha = 1,25$. Schmp. $72-73^\circ$. IR (KBr): 3400 (sh), 3290s (br.), 3060m, 3040w, 2960m, 2930m, 2870m, 1715s, 1695s, 1675s, 1630s, 1590s, 1530s (br.), 1490s, 1470m, 1455m, 1445m, 1390w, 1370w, 1265s, 1230s, 1210s, 1190s, 1160s, 1100w, 1170w, 1025s, 1010m, 940s, 910 (sh), 770s, 740 (sh), 690s, 615m, 590m, 515m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 0,8–1,2 (*m*, 2 $\text{CH}_3\text{-C}(3^1)$), 2 $\text{CH}_3\text{-C}(2^4)$); 1,80–2,25 (*m*, $\text{H-C}(3^1)$), 2 $\text{H-C}(3^2)$, 2 $\text{H-C}(4^2)$, aber Integral für 6 H); 2,25–2,50 (*m*, $\text{H-C}(2^4)$); 3,30–4,55 (*m*, $\text{H-C}(2^1)$), $\text{H-C}(2^2)$), 2 $\text{H-C}(5^2)$), 2 $\text{H-C}(2^3)$); 4,65–4,83 (*m*, $\text{H-C}(1^4)$); 5,00–5,15 (*m*, PhCH_2); 5,6, 5,9 (*2d*, $J = 10,5, 9,3$, N^1H); 6,7–7,5 (*m*, 15 arom. H, N^3H , N^4H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 121 MHz): 16,95, 17,50. MS: 692 (0,5, M^+), 691 (1,2, $M^+ - 1$), 599,5 (2), 598,5 (5), 492 (2), 491 (8), 487 (2), 459 (3), 458 (4), 394 (2), 393 (3), 389 (2), 388 (6), 331 (3), 303 (2), 280 (1), 254 (2), 253 (2), 252 (1), 241 (2), 236 (1), 235 (2), 234 (7), 226 (1), 225 (3), 224 (1), 223 (3), 213 (2), 206 (4), 196 (2), 195 (13), 181 (1), 167 (2), 165 (1), 163 (2), 162 (12), 161 (2), 160 (9), 155 (5), 154 (3), 153 (5), 152 (2), 149 (4), 143 (1), 141 (3), 140 (2), 139 (1), 128 (2), 127 (2), 126 (2), 125 (8), 123 (1), 122 (1), 121 (3), 115 (1), etc., 101 (16), etc., 94 (97), etc., 43 (100), etc.

N-(Benzyloxycarbonyl)-glycyl-L-prolinamid (**17c**). Nach AAV 1 wurden 760 mg (2 mmol) **17a** in 15 ml AcOH und $\text{EtN}(\text{i-Pr})_2$ elektrolysiert ($i = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $11,8 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1) lieferte 365 mg (60%) **17c**. IR (CHCl_3): 3420s, 3300s, 1700m, 1690m, 1650m, 1500m, 1450m, 1430m. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 250 MHz, Rotationsisomeres in Klammern): 1,8–2,2 (*m*, 2 $\text{H-C}(3^2)$), 2 $\text{H-C}(4^2)$); 3,4–3,6 (*m*, 2 $\text{H-C}(5^2)$); 3,84 (3,78) (*d*, $J = 6,25$, 2 $\text{H-C}(2^1)$); 4,2 (4,34) (*dd*, $J = 7,5$, $J = 2,1$, $\text{H-C}(2^2)$); 5,04 (*s*, PhCH_2); 7,35 (*m*, 5 arom. H, N^1H , $\text{N}^{2,2}\text{H}$); bei 100° fallen die Signale bei 3,83 sowie bei 4,35 zusammen.

2,5-Dimethylimidazolidin-4-on (**18c**) und 1-(Benzyloxycarbonyl)-2,5-dimethylimidazolidin-4-on. Nach AAV 1 wurden 1,0 g (6,3 mmol) **18a** in 100 ml 0,1% NH_4OAc -Lsg. elektrolysiert ($i = 100 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, Glaskohlelektrode, $2,0 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. Da sich **18c** als sehr labil erwies, wurden nur 100 mg der erhaltenen 900 mg Rohprodukt chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{ges. NH}_3$ -Lsg. 20:20:1): 55 mg (70%) **18c** neben 22 mg (12%) Ala-NH_2 . Der Rest (800 mg) wurde mit 850 mg (5 mmol) Chloroameisensäure-benzylester und 200 mg (5 mmol) NaOH in 25 ml H_2O umgesetzt. Man erhielt nach FC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:2) 750 mg (45%) *Z-L*-Alaninamid und 230 mg (17%) 1-(Benzyloxycarbonyl)-2,5-dimethylimidazolidin-4-on.

18c: $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 250 MHz): 1,11 (*d*, $J = 7,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 1,19 (*d*, $J = 6,25$, $\text{CH}_3(2)$); 5,28 (*m*, $\text{H-C}(2)$); 8,08 (*d*, $J = 7,25$, $\text{H-N}(3)$). NOE (12%) nur von $\text{CH}_3\text{-C}(5)$ zu $\text{H-C}(5)$. $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 62,5 MHz): 21,41, 23,11 (2 CH_3); 50,1 ($\text{C}(5)$); 69,4 ($\text{C}(2)$); 174,85 ($\text{C}(4)$).

L-Alaninamid: $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 90 MHz): 1,15 (*d*, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 3,3 (*q*, $J = 6,5$, $\text{H-C}(2)$); 6,9, 7,2 (2 br., 2 N^1H_2).

N^2 -(Benzyloxycarbonyl)alaninamid: IR (CHCl_3): 3500s, 3490s, 3300w, 1690m, 1590, 1450s, 1060m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 1,4 (*d*, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 4,29 (*m*, $\text{H-C}(2)$); 5,15 (*s*, PhCH_2); 5,5 (*d*, $J = 7,2$, NH); 5,7, 6,15 (2 br., N^1H_2); 7,4 (*m*, 5 arom. H).

1-(Benzyloxycarbonyl)-2,5-dimethylimidazolidin-4-on: IR (CHCl_3): 3440m, 1700m, 1400m, 1355s, 1295s. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 1,47 (*d*, $J = 6,3$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 4,19 (*q*, $J = 6,3$, $\text{H-C}(5)$); 5,29 (*q*, $J = 6,3$, $\text{H-C}(2)$); 7,0 (*m*, $\text{H-N}(3)$); 7,4 (*m*, 5 arom. H).

(2*R*,5*S*)-2-Methyl-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**19c**). Nach AAV 1 wurden 550 mg (3,0 mmol) **19a** in 30 ml 0,1% NH_4OAc -Lsg. elektrolysiert ($i = 370 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $6,2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$) und aufgearbeitet. FC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{ges. NH}_3$ -Lsg. 40:40:1) lieferte 175 mg (49%) **19c** und 120 mg (41%) Pro-NH_2 (**10c**).

19c: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1,41 (*d*, $J = 6,3$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,7–1,9 (*m*, 2 $\text{H-C}(7)$); 2,00–2,12 (*m*, 2 $\text{H-C}(6)$); 2,61 (*m*, $J(\text{H}, \text{H-C}(7)) = 6$, $J(\text{H}, \text{H}'\text{-C}(7)) = 11,5$, $\text{H-C}(8)$); 2,85 (*m*, $J(\text{H}', \text{H-C}(8)) = 9$, $\text{H}'\text{-C}(8)$); 3,74 (*m*, $J(\text{H}, \text{H-C}(6)) = 9,5$, $J(\text{H}, \text{H}'\text{-C}(6)) = 4,5$, $\text{H-C}(5)$); 4,86 (*dq*, $J(\text{H}, \text{H-C}(9)) = 6,3$, $J(\text{H}, \text{H-C}(5)) = 1$, $\text{H-C}(2)$). NOE (95%) von $\text{H-C}(5)$ zu $\text{H-C}(2)$. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15,98 ($\text{C}(9)$); 24,76 ($\text{C}(7)$); 25,31 ($\text{C}(6)$); 45,60 ($\text{C}(8)$); 64,74 ($\text{C}(2)$); 65,34 ($\text{C}(5)$); 179,63 ($\text{C}(4)$). MS: 140 (15, M^+), 125 (7), 70 (100), 97 (76), 112 (6).

O-[*(tert*-Butyl)dimethylsilyl]-*N*-(methoxycarbonyl)-*L*-threonin (**20a**). Eine Lsg. von 11,9 g (100 mmol) **Thr** und 4 g (100 mmol) NaOH in 50 ml H_2O wurde mit 10,3 g (110 mmol) Chloroameisensäure-methylester versetzt. Anschliessend wurden nochmals 4 g (100 mmol) NaOH in 25 ml H_2O zugegeben. Die Lsg. wurde 4 h bei RT. gerührt, mit ges. HCl angesäuert und 2mal 8 h kontinuierlich mit AcOEt extrahiert. Nach Abdampfen des Lsgm. wurden 16,2 g rohes *N*-(Methoxycarbonyl)threonin als Öl isoliert. Davon wurden 12,5 g (70 mmol) mit 12,8 g (85 mmol) (*t*-Bu)SiMe₂Cl und 5,8 g (85 mmol) Imidazol in 70 ml DMF umgesetzt. Nach 24 h Rühren bei RT. wurde die Suspension mit 500 ml CH_2Cl_2 verdünnt. Die org. Phase wurde mit 1*N* HCl und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand ergab 17,4 g (60%) **20a**, das ohne Reinigung für die Elektrolyse eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): 0,00–0,10 (*m*, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0,80–1,00 (*m*, *t*-Bu); 1,25 (*d*, $J = 6,3$ $\text{H-C}(4)$); 3,75 (*s*, CH_3O); 4,10–4,69 (*m*, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(2)$); 5,30–5,50 (*m*, NH); 9,20–9,50 (br., COOH).

1- und *u*-Methyl-*N*-{*(2R)*-2-[[*(tert*-butyl)dimethylsilyl]oxy]-1-methoxypropyl}carbammat (**20b**). Nach AAV 1 wurden 22 g (77 mmol) **20a** in 130 ml MeOH und 1,4 ml (10 mmol) Et_3N elektrolysiert ($i = 230 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, 3

F·mol⁻¹) und aufgearbeitet: 19 g (89%) rohes *ca.* (1:1)-Diastereoisomerenmischung **20b** als farbloses Öl. Das Rohprodukt wurde für weitere Reaktionen ohne zusätzliche Reinigung benützt. Zu anal. Zwecken wurde ein Teil über Kieselgel (Hexan/AcOEt 5:1) filtriert. IR (CHCl₃): 3440, 2960, 2940, 2900, 2860, 1725, 1500, 1460, 1380, 1360, 1330, 1255, 1120, 1085, 1035, 1010, 970, 900, 840. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,05 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,10 (*d*, *J* = 6, CH₃-C(2)); 3,28, 3,31 (2 *s*, CH₃OC(1)); 3,67 (*s*, CH₃OCO); 3,80–4,10 (*m*, H-C(2)); 4,50–4,70 (*m*, H-C(1)); 5,00–5,50 (*m*, NH). MS: 262 (0,2), 186 (36), 156 (11), 132 (15), 121 (10), 118 (46), 90 (8), 89 (100), 75 (23), 73 (45), 59 (24). Anal. ber. für C₁₂H₂₇NO₄Si (277,44): C 51,95, H 9,81, N 5,05; gef.: C 51,88, H 9,81, N 4,96.

Das Diastereoisomerenmischung wurde durch FC (Pentan/Et₂O) getrennt.

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-1-methylpropyl}acetamid (**21a**). Zu einer Lsg. von 1,40 g (5 mmol) **20b** in 20 ml THF wurden 6,9 ml (20 mmol) einer Lsg. von CH₃MgCl (2,9*M* in THF) bei 0° gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT. wurde auf Et₂O gegossen und die org. Phase mit H₂O gewaschen. Das H₂O wurde 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 1,04 g (84%, 85% ds) rohes **21a**. Umkristallisation aus Et₂O/Pentan lieferte 650 mg (53%) diastereoisomerenreines **21a**. Schmp. 68,5–69,5°. [α]_D^{RT} = -46,1 (*c* = 1,7, CHCl₃). IR (KBr): 3440 (br.), 3250, 3080, 2960, 2860, 1660, 1630, 1570, 1370, 1260, 1120, 770. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,10 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,00–1,20 (*m*, CH₃-C(2), CH₃-C(3)); 1,95 (*s*, CH₃CO); 3,60–4,10 (*m*, H-C(2), H-C(3)); 5,30–5,70 (br., NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, Nebendiastereoisomer in Klammern): -5,14; -4,59; 13,22; 20,18 (20,47); 23,13; 25,56; 49,85; 69,95 (70,29); 163,68. MS: 230 (5), 201 (9), 188 (85), 159 (31), 116 (100), 103 (18), 75 (52), 73 (87). Anal. ber. für C₁₂H₂₇NO₂Si (245,44): C 58,72, H 11,09, N 5,71; gef.: C 58,46, H 11,17, N 5,51.

Die Reaktion wurde mit den beiden getrennten Diastereoisomeren von **20b** wiederholt. Sie führte in beiden Fällen mit der gleichen Diastereoselektivität von 80% zu **21a**.

(2*R*,3*S*)-3-Amino-2-butanol. Es wurden 400 mg (1,6 mmol) rohes **21a** in 6*N* HCl (8 mmol) 3 h unter Rückfluss gekocht. Abdampfen des H₂O i. HV. lieferte 205 mg (nach ¹³C-NMR 80% diastereoisomerenreines) Hydrochlorid des Aminoalkohols. ¹³C-NMR (D₂O, Nebendiastereoisomer in Klammern): 12,18 (15,56); 17,79 (19,47); 52,57 (53,92); 67,32 (68,93). In 5 ml EtOH wurden 125 mg Hydrochlorid gelöst und mit 3 ml Propen-oxid versetzt. Das Gemisch wurde 0,5 h unter Rückfluss gekocht und das EtOH abdestilliert. Destillation des Rückstandes lieferte 65 mg (73%; 90% diastereoisomerenrein) freien Aminoalkohol. Sdp. 130°/25 Torr. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,04 (*d*, *J* = 7, CH₃-C(3)); 1,11 (*d*, *J* = 7, CH₃-C(2)); 2,64 (br., 2 NH, OH); 2,95 (*dq*, *J* = 3,5, 7, H-C(3)); 3,70 (*dq*, *J* = 3,5, 7 H-C(2)). ¹³C-NMR (CDCl₃, Nebendiastereoisomer in Klammern): 17,28 (20,07); 17,67 (20,55); 51,42 (53,11); 70,38 (72,07); ([28]: ¹³C-NMR (CDCl₃): 17,61 (20,21); 17,61 (20,21); 51,74 (53,10); 70,91 (72,14)).

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-1-hexylpropyl}heptanamid (**22a**). Nach der Vorschrift für die Herstellung von **21a** wurden 1,40 g (5 mmol) **20b** und 12,2 ml (25 mmol) C₆H₁₃MgBr-Lsg. (2*M* in Et₂O) in 20 ml THF umgesetzt: 1,8 g (93%) rohes **22a** als Öl. Zu anal. Zwecken wurde ein Teil des Produkts chromatographiert (Pentan/Et₂O 4:1). IR (Film): 3280, 2960, 2920, 2860, 1640, 1550, 1460, 1250, 840, 770. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,00–0,10 (*m*, (CH₃)₂Si); 0,70–1,70 (*m*, *t*-Bu, CH₃-C(2')), C₆H₁₃-C(1'), 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6), CH₃-C(6)); 2,00–2,25 (*m*, 2 H-C(2)); 3,50–4,00 (*m*, H-C(2'), H-C(1')); 5,25–5,50 (*m*, NH). MS: 386 (0,4, *M*⁺ + 1), 370 (3), 329 (18), 328 (17), 227 (18), 186 (24), 159 (48), 115 (27), 114 (100), 103 (15), 75 (35), 73 (56), 43 (31). Anal. ber. für C₂₇H₄₇NO₂Si (385,71): C 68,51, H 12,28, N 3,63; gef.: C 68,95, H 12,44, N 3,83.

(2*R*,3*S*)-3-Amino-2-nonanol. In 3,5 ml 6*N* HCl wurden 280 mg (0,72 mmol) rohes **22a** (280 mg, 0,72 mmol) 2 h unter Rückfluss gekocht. Die Lsg. wurde auf 50 ml H₂O gegossen und mit Et₂O gewaschen. Abdampfen des H₂O lieferte 130 mg (91%) rohes Hydrochlorid des Aminoalkohols. Dieses wurde zu 10 ml 1*N* KOH gegeben und 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknung und Abdampfen des Lsgm. erhielt man den freien Aminoalkohol, 80% diastereoisomerenrein (¹³C-NMR). ¹³C-NMR (CDCl₃, Nebendiastereoisomer in Klammern): 14,06; 16,99; 22,65 (20,30); 26,67; 29,53; 31,86; 56,31 (57,49); 69,67 (70,19); ([29]: ¹³C-NMR (CDCl₃): 20,3 (C(1)); 70,2 (C(2)); 57,5 (C(3))).

Methyl-N-{(1*R*,2*R*)-1-allyl-2-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]propyl}carbammat (**23b**). Zu einer unter Ar stehenden Lsg. von 2,0 g (7,2 mmol) **20b** und 3,2 ml (20 mmol) Allyl(trimethyl)silan in 35 ml CH₂Cl₂ wurden bei -78° während 10 min 5 ml (10 mmol) TiCl₄-Lsg. (2*M* in CH₂Cl₂) getropft. Das Gemisch wurde während 10 h auf RT. erwärmt, zu einer Suspension von 4 g Na₂CO₃ · 10 H₂O in 40 ml CH₂Cl₂ gegossen, 0,5 h bei RT. gerührt und filtriert. Eindampfen und FC (Et₂O/Pentan 1:5) lieferten 1,75 g (85%) **23b** (83% ds; GC: *OV 1701*, 130–200°, 5°/min). IR (CHCl₃): 3450, 2970, 2940, 1720, 1645, 1510, 1465, 1260, 840. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,10 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,10 (*d*, *J* = 6, CH₃-C(2)); 2,10–2,40 (*m*, CH₂=CHCH₂); 3,30–4,00 (*m*, H-C(1), H-C(2)); 3,65 (*s*, CH₃O); 4,70 (br., NH); 4,80–5,20 (*m*, CH₂=CHCH₂); 5,50–6,00 (*m*, CH₂=CHCH₂). MS: 272 (1), 230 (28), 159 (26), 131 (14), 115 (15), 89 (36), 75 (100), 73 (76), 59 (22), 56 (10), 43 (13), 28 (12). Anal. ber. für C₁₄H₂₉NO₃Si (287,48): C 58,49, H 10,17, N 4,87; gef.: C 58,41, H 10,25, N 4,73.

(4*R*,5*R*)-4-Allyl-2,2,5-trimethyloxazolidin-hydrochlorid (**27**). In 15 ml Ethylenglykol wurden 540 mg (1,9 mmol) **23** mit 3 g KOH und 0,5 ml Hydrazin-monohydrat 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde auf ges. NaCl-Lsg. gegossen und 8 h kontinuierlich mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Phase wurde 2mal mit 1*N* HCl extrahiert. Die vereinigten wässr. Phasen wurden eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst und 7 d bei RT. gerührt. Ein Teil des Lsgm. wurde abgezogen und die entstandenen Kristalle abfiltriert: 180 mg (50%) diastereoisomerenreines **27** als farblose Nadeln. Schmp. 129–130° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +13,6$ ($c = 0,6$, CH₂Cl₂). IR (KBr): 3400 (br.), 3080, 2900, 2700, 2460, 2100, 1650, 1600, 1390, 1380, 930. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,35 (*d*, $J = 7$, CH₃-C(5)); 1,74 (*s*, 2 CH₃-C(2)); 2,50–2,60, 2,80–3,00 (*m*, CH₂=CHCH₂); 3,30–3,50 (*m*, H-C(4)); 4,00–4,20 (*m*, H-C(5)); 5,10–5,35 (*m*, CH₂=CHCH₂); 5,80–6,00 (*m*, CH₂=CHCH₂); 10–11 (br., NH·HCl); Einstrahlung bei 1,35 (CH₃-C(5))→NOE bei 3,30–3,50 und 4,00–4,20 (H-C(4) bzw. H-C(5)), kein NOE bei 2,50–2,60 und 2,80–3,00 (CH₂=CHCH₂). MS: 149 (5), 140 (12), 114 (29), 98 (28), 84 (16), 70 (100), 56 (59). Anal. ber. für C₉H₁₈ClNO (191,70): C 56,39, H 9,46, N 7,31; gef.: C 56,39, H 9,44, N 7,31.

Methyl-N-[(1*R*,2*R*)-2-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-1-cyanopropyl]carbamat (**24b**). Zu einer unter Ar stehenden Lsg. von 1,39 g (5 mmol) **20b** und 1,5 ml (12 mmol) Me₃SiCN in 50 ml CH₂Cl₂ wurden bei –78° während 10 min 6,25 ml (12,5 mmol) TiCl₄ (2*M* in CH₂Cl₂) getropft. Das Gemisch wurde 10 h auf RT. erwärmt, zu einer Suspension von 5,5 g Na₂CO₃·10 H₂O in 50 ml CH₂Cl₂ gegossen und 0,5 h bei RT. gerührt. Filtrieren, einengen und FC (Et₂O/Pentan 1,4:4) lieferten 1,26 g (93%; 66% ds) **24b** als Öl. IR (Film) 3340, 2960, 2940, 2860, 2250, 1720, 1520, 1260, 840, 780. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,05–0,15 (*m*, (CH₃)₂Si); 0,85 (*s*, *t*-Bu); 1,10–1,30 (*m*, CH₃-C(2)); 3,65 (*s*, CH₃O); 3,70–4,30 (*m*, H-C(1)); 4,40–4,60 (*m*, H-C(2)); 5,20–5,40 (*m*, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, Nebendiastereoisomer in Klammern): –5,12; –4,74; 17,76; 19,72 (20,27); 25,52; 49,15 (50,02); 68,29 (68,48); 117,76; 156,03. Anal. ber. für C₁₂H₂₄N₂O₃Si (272,42): C 52,91, H 8,81; gef.: C 53,00, H 8,70.

Hydrolyse von **24b** zu (2*S*,3*R*)-Threonin (L-Threonin). In 6*N* HCl wurden 300 mg (1,10 mmol) rohes **24b** 26 h unter Rückfluss erhitzt. Das H₂O wurde abgedampft. Chromatographie über Ionenaustauscher Dowex 50 *W* × 8 lieferte ein (2:1)-Gemisch L-Threonin/Allothreonin. ¹H-NMR (D₂O, 90 MHz; Nebendiastereoisomer in Klammern): 1,20 (1,10) (*d*, $J = 7$, CH₃-C(3)); 3,40 (3,70) (*d*, $J = 5$, H-C(2)); 3,90–4,30 (*m*, H-C(3)). Die ¹H-NMR-Spektren von käuflichen L-Threonin und (2*R*,3*R*)-Allothreonin sind identisch mit denen vom Haupt- bzw. Nebendiastereoisomeren.

Diphenyl-[(1*S*,2*R*)- und (1*R*,2*R*)-2-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-1-[(methoxycarbonyl)amino]propyl]phosphonat (**25a** und **25b**). Nach *AAV 1* wurden 9,27 g (33 mmol) **20b**, 10,5 ml (40 mmol) P(OPh)₃ und 18,5 ml (37 mmol) TiCl₄ Lsg. (2*M* in CH₂Cl₂) in 100 ml CH₂Cl₂ umgesetzt und aufgearbeitet: 19,5 g rohes **25**. Das Verhältnis **25a/25b** (1:2) wurde durch Hydrolyse zu **28** bestimmt (s. unten). FC (Et₂O/Pentan 1:5) lieferte 6,00 g (38%) **25b** und 3,30 g (20%) **25a** sowie 1,90 g (12%) **25a/25b**. (Gesamtausbeute: 70%.) Zu anal. Zwecken wurden **25a** und **25b** aus Et₂O/Pentan umkristallisiert.

25a: *R*_f 0,44 (Et₂O/Pentan 1:1). Schmp. 105–106°. $[\alpha]_D^{25} = -0,2$ ($c = 2$, CHCl₃). IR (KBr): 3350, 3060, 2940, 2860, 1720, 1590, 1530, 1490, 1295, 1190, 940. ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 0,10 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,40 (*d*, $J = 6$, CH₃-C(2)); 3,69 (*s*, CH₃O); 4,00–4,80 (*m*, H-C(1), H-C(2)); 5,00–5,50 (*m*, NH); 7,00–7,50 (*m*, 10 arom. H). MS: 464 (1), 435 (17), 423 (15), 422 (58), 390 (64), 291 (11), 188 (100), 164 (26), 159 (35), 156 (21), 151 (33), 89 (74), 73 (99), 59 (22). Anal. ber. für C₂₃H₃₄N₂O₆PSi (479,59): C 57,60, H 7,15, N 2,92; gef.: C 57,70, H 6,99, N 3,13.

25b: *R*_f 0,54 (Et₂O/Pentan 1:1). Schmp. 65–66°. $[\alpha]_D^{25} = +17,8$ ($c = 1,4$, CHCl₃). IR (KBr): 3380, 3080, 2980, 2940, 2900, 2860, 1730, 1720, 1580, 1510, 1490, 1290, 1270, 950, 930, 770. ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 0,10 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,25 (*dd*, ⁴*J*(H,P) = 3, *J*(H,H) = 7, CH₃-C(2)); 3,75 (*s*, CH₃O); 4,00–4,80 (*m*, H-C(1), H-C(2)); 5,20–5,50 (*m*, NH); 7,00–7,50 (*m*, 10 arom. H). MS: 465 (1), 436 (7), 423 (25), 390 (14), 321 (7), 291 (6), 188 (100), 164 (15), 159 (16), 156 (22), 151 (20), 115 (15), 94 (24), 89 (84), 73 (73), 59 (22).

1- und u-Dimethyl-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]-1-[(methoxycarbonyl)amino]propyl]phosphonat (**26**). Nach *AAV 1* wurden 1,39 g (5 mmol) **20b**, 1,2 ml (10 mmol) P(OMe)₃ und 3 ml (6 mmol) TiCl₄-Lsg. (2*M* in CH₂Cl₂) umgesetzt und aufgearbeitet. FC (Et₂O) lieferte 1,14 g (64%) **26** als halbfestes Produkt ohne Trennung der beiden Diastereoisomeren. Das Verhältnis **26a/26b** (1,2:1) wurde durch Hydrolyse zu **28** bestimmt (s. unten). IR (Film): 3450, 3250 (br.), 2950, 2850, 1730, 1500, 1250, 1030, 830, 780. ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 0,10 (*s*, (CH₃)₂Si); 0,85 (*s*, *t*-Bu); 1,10–1,40 (*m*, CH₃-C(2)); 3,60–3,70 (*m*, 2 CH₃O-P); 3,75 (*m*, CH₃OCO); 3,80–4,50 (*m*, H-C(1), H-C(2)); 4,90–5,20 (*m*, NH). MS: 356 (0,5, *M*⁺ + 1), 340 (2), 311 (11), 298 (43), 266 (25), 197 (40), 189 (13), 188 (100), 167 (13), 159 (19), 156 (21), 89 (76), 75 (16). Anal. ber. für C₂₃H₃₄N₂O₆PSi (355,45): C 43,93, H 8,50; gef.: C 43,84, H 8,79.

(1*S*,2*R*)- und (1*R*,2*R*)-2-Hydroxy-1-aminopropylphosphonsäure (= (2-Decarboxy-D-allothreonin-2-yl)- bzw. (2-Decarboxy-L-threonin-2-yl)phosphonsäure; **28a** bzw. **28b**). In 20 ml 6*N* HCl wurden 1 g (2,1 mmol) **25a**

oder **25b** 6 h unter Rückfluss gekocht. Die Lsg. wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und eingedampft. Chromatographie des Rückstands über Ionenaustaucher *Dowex 50 W* \times 8 (H_2O als Laufmittel) liefert rohes **28a** bzw. **28b**.

28a: Aus $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert 250 mg (77%). Schmp. 220–221°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +9,6$ ($c = 1,5$, H_2O). IR (KBr): 3400 (br.), 1620, 1530, 1170, 1070, 920. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): 1,25 ($d, J = 6,8$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 3,14 ($dd, J(\text{H}, \text{P}) = 14,1$, $J(\text{H}, \text{H}) = 3,8$, $\text{H-C}(1)$); 4,18 ($ddq, J(\text{H}, \text{P}) = 10$, $J(\text{H}, \text{H}) = 4$, $J(\text{H}, \text{H}) = 7$, $\text{H-C}(2)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): 1,12. Anal. ber. für $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{P}$ (155,09): C 23,23, H 6,50, N 9,03; gef.: C 22,94, H 6,62, N 8,74.

28b: Aus $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert 260 mg (80%). Schmp. 234–236°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -9,4$ ($c = 1,8$, H_2O). IR (KBr): 3100 (br.), 1650, 1610, 1530, 1340, 1220, 1070, 940, 860. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): 1,28 ($d, J = 6,1$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,91 ($dd, J(\text{H}, \text{H}) = 7,3$, $J(\text{H}, \text{P}) = 12,9$, $\text{H-C}(1)$); 4,04 ($sext., J \approx 7$, $\text{H-C}(2)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (H_2O): 1,52. Anal. ber. für $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{P}$ (155,09): C 23,23, H 6,50, N 9,03; gef.: C 23,04, H 6,64, N 8,88.

Die Hydrolyse von rohem **25** lieferte ein (1:2)-Gemisch **28a/28b** (^{31}P - und ^1H -NMR) und die von rohem **26** ein (1,2:1)-Gemisch **28a/28b**. Auf Grund der Kopplungskonstanten ($^3J(\text{H-C}(1), \text{H-C}(2))$ und $^3J(\text{P}, \text{H-C}(2))$) wurde in Analogie zu [25a] ('Phosphoserin' (= (2-Decarboxy-L-serin-2-yl)phosphonsäure)) und mit [30] die relative Konfiguration von **28a** bzw. **28b** zugeordnet.

l- oder u-(2S)-2-[(Benzylxycarbonyl)amino]-N¹-(1'-isopropylbut-3'-enyl)propionamid (**29**). Zu einer unter Ar stehenden Lsg. von 1,53 g (5 mmol) **5b** und 1,3 ml (8 mmol) Allyl(trimethyl)silan in 20 ml CH_2Cl_2 wurden bei -75° während 10 min 3 ml (6 mmol) TiCl_4 -Lsg. (2M in CH_2Cl_2) getropft (braune Lsg.). Das Gemisch wurde 10 h auf RT erwärmt, zu 25 ml einer Suspension von 2,5 g $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ in CH_2Cl_2 gegossen, 0,5 h bei RT gerührt und abfiltriert. Abziehen des Lsgm. und FC lieferten 1,27 g (80%) **29** ca. (1:1)-Gemisch. Umkristallisation ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$) lieferte 300 mg (19%) diastereoisomerenreines **29**. Schmp. 99–101°. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -41,6$ ($c = 0,4$, CHCl_3). IR (KBr): 3300, 3080, 2980, 1680, 1650, 1530, 1260, 1230, 1050, 700. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 423 K, 300 MHz): 0,80–0,91 (m , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,27 ($d, J = 6,6$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,75 ($oct., J = 6,4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,05–2,30 (m , 2 $\text{H-C}(2)$); 3,60–3,75 (m , $\text{H-C}(1)$); 4,05–4,15 (m , $\text{H-C}(2)$); 4,90–5,10 (m , 2 $\text{H-C}(4)$, PhCH_2); 6,50–6,70 (br., NH); 6,80–7,00 (br., NH); 7,30–7,40 (m , 5 arom. H). MS: 319 (0,6, $M^+ + 1$), 206 (6), 169 (4), 162 (8), 134 (4), 91 (100), 72 (30), 55 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (318,42): C 67,90, H 8,23, N 8,80; gef.: C 67,70, H 8,08, N 8,73.

Wir danken Herrn Dr. *M. V. Kısakürek* für die Schaffung einer IUPAC-konformen Nomenklatur für α -Aminophosphonsäurehaltige Peptide anlässlich der Bearbeitung des Manuskriptes der vorliegenden Arbeit. Die Zürcher Autoren sind der *Sandoz AG* (Basel) für fortwährende finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 836; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 843.
- [2] P. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986**, 424.
- [3] P. Renaud, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1704.
- [4] P. Renaud, M. Hürzeler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 292.
- [5] D. Seebach, G. Stucky, P. Renaud, *Chimia* **1988**, *42*, 176; G. Stucky, *GIT Fachz. Lab.* **1988**, *32*, 535.
- [6] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590.
- [7] a) R. P. Linstead, B. R. Shephard, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2854; b) T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1552; c) H. G. Thomas, St. Kessel, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1575.
- [8] H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 463.
- [9] H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85; *ibid.* **1984**, 181.
- [10] T. Shono, 'Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis', Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1984; T. Shono, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811; S. Torii, in 'Electroorganic Synthesis', Part 1, 'Oxidation', Verlag Chemie, Kodansha, 1985.
- [11] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367 und dort zit. ältere Lit.
- [12] N. E. Jacobson, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654.
- [13] J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature (London)* **1978**, *272*, 56; K. Issleib, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1978**, *35*, 1037; K. Yamauchi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, *46*, 654; R. M. Valerio, P. F. Alewood, R. B. Johns, *Synthesis* **1988**, 786; N. S. Sampson, P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4500.
- [14] M. Thaning, L.-G. Wistrand, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1711.
- [15] R. D. Tung, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1139.
- [16] B. P. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1987.

- [17] K. Clauss, D. Grimm, G. Prossel, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539.
- [18] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159.
- [19] A. Paldi, M. Mora, S. Bajusz, L. Graf, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, 29, 746.
- [20] L. Kupczyk-Subotkowska, P. Mastalerz, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1983**, 21, 485.
- [21] a) B. Lejczak, P. Kafarski, P. Mastalerz, *J. Chromatogr.* **1985**, 324, 455; b) P. Kafarski, B. Lejczak, P. Mastalerz, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 3081.
- [22] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138; P. Schnurrenberger, M.F. Züger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 65, 1197; R. Imwinkelried, M. Schiess, D. Seebach, *Org. Synth.* **1982**, 65, 230; H. Rehwinkel, W. Steglich, *Synthesis* **1982**, 826; M. Froneman, T.A. Modro, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3327; S. Mahboobi, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 2034.
- [23] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *ibid. Int. Ed.* **1988**, 27, 1624.
- [24] E. von Arx, M. Faupel, M. Brugger, *J. Chromatogr.* **1976**, 120, 224.
- [25] a) R. Huber, A. Knierzinger, J.-P. Obrecht, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1730; b) S. Asano, T. Kitahara, T. Ogawa, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1973**, 37, 1193.
- [26] C. W. Holzapfel, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2323.
- [27] A. Smith, D. Polglase, *J. Biol. Chem.* **1949**, 180, 1212.
- [28] H. J. Schneider, M. Lonsdorfer, *Org. Magn. Reson.* **1981**, 16, 133.
- [29] M. Bessodes, E. Abushanab, A. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 5899.
- [30] C. Benezra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6890; J.-R. Neeser, J. M. J. Tronchet, E. J. Charollais, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2112.