

76. Optisch aktive 3-Amino-2*H*-azirine als Bausteine für enantiomerenreine α,α -disubstituierte α -Aminosäuren: Synthese des α -Methylphenylalanin-Synthons und Einbau in Modell-Peptide

von Christoph B. Bucher¹⁾, Anthony Linden und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

Herrn Professor Dr. Manfred Hesse zum 60. Geburtstag gewidmet

(27.III.95)

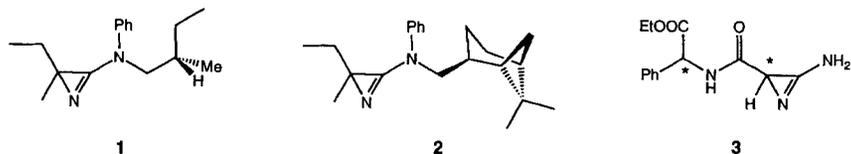
Optically Active 3-Amino-2*H*-azirines as Synthons for Enantiomerically Pure α,α -Disubstituted α -Amino Acids: Synthesis of the α -Methylphenylalanine Synthons and Some Model Peptides

The synthesis of a novel 2-benzyl-2-methyl-3-amino-2*H*-azirine derivative with a chiral amino group is described. Chromatographic separation of the diastereoisomer mixture yielded the pure diastereoisomers **9a** and **9b** (Scheme 4) which are the D- and L-2-methylphenylalanine ((α -Me)Phe) synthons, respectively. The reaction of **9a** and **9b** with thiobenzoic acid and with Z-leucine yielded the monothiodiamides **10a** and **10b** (Scheme 5) and the dipeptide derivatives **11a** and **11b** (Scheme 6), respectively. Methanolysis of **11b** yielded **12b**. The absolute configuration of **10a** was established by X-ray crystallography. The absolute configuration of (α -Me)Phe in **12b** has been deduced from the known configuration of L-leucine.

1. Einleitung. – α,α -Disubstituierte α -Aminosäuren (α,α -disubstituierte Glycine) sind in der Peptid-Synthese aufgrund ihrer Fähigkeit, die konformationelle Freiheit der Peptide einzuschränken, von grossem Interesse. Diese Versteifung des Peptid-Rückgrates kann zur Stabilisierung von Sekundär-Strukturen wie z. B. β -Turns und α - oder 3_{10} -Helices führen [1]. Für die Synthese von α,α -disubstituierten Glycinen stehen diverse Verfahren zur Verfügung [2] [3]. Der Einbau dieser Aminosäuren in Peptide ist aber oft problematisch. Diese Schwierigkeit kann durch die Verwendung von 3-Amino-2*H*-azirinen als Aminosäure-Synthone umgangen werden [4]. 3-Amino-2*H*-azirine zeichnen sich besonders durch ihre Reaktivität bei der Umsetzung mit α,α -disubstituierten Carbonsäuren aus. So gelingt z. B. die Synthese von Poly-Aib-Peptiden in sehr guten Ausbeuten [5]. Diese Methode ist auch für die Synthese von Peptaibolen, Peptide mit hohem Anteil an nicht proteinogener 2-Aminoisobuttersäure (Aib) und einzelnen D-Isovalin(D-Iva)-Einheiten, sehr geeignet [6–8].

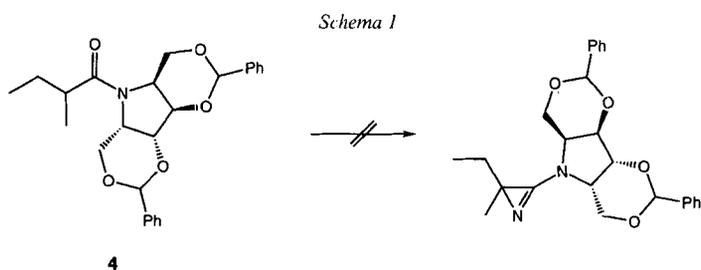
Für den Einbau von chiralen α,α -disubstituierten α -Aminosäuren mit 3-Amino-2*H*-azirinen musste bis anhin in Kauf genommen werden, dass Epimerengemische anfallen, weil die entsprechenden 3-Amino-2*H*-azirine nur als racemisches Gemisch eingesetzt werden konnten [6–9]. Da dieser Umstand den einzigen grossen Nachteil der 3-Amino-2*H*-azirin-Methode darstellt, wurden verschiedene Anstrengungen unternommen, optisch reine, 3,3-disubstituierte 3-Amino-2*H*-azirine (Iva-Synthone **1** und **2**) durch Diastereoisomerentrennung zu erhalten [8] [10]. Weil jedoch die Trennung nur mittels HPLC möglich war, konnten diese Synthesen leider in präparativer Hinsicht nicht befriedigen.

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von C. B. B.

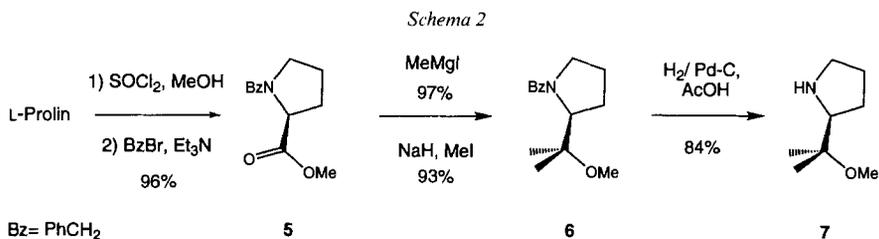


Kürzlich wurde die Synthese optisch aktiver 3-Amino-2*H*-azirine durch eine modifizierte *Neber*-Reaktion beschrieben [11]. Die so erhaltenen Azirine **3** sind jedoch wegen ihres Substitutionsmusters für die Peptid-Synthese nicht geeignet. Wir berichten nun über einen Weg, optisch aktive, diastereoisomerenreine 3-Amino-2*H*-azirine in präparativ brauchbaren Mengen herzustellen.

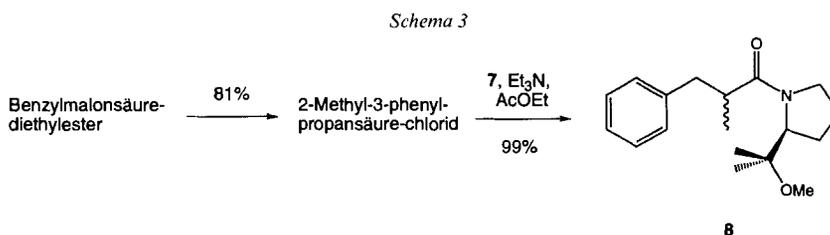
2. Resultate. – Die Erfahrungen, die bei den Synthesen der Azirine **1** und **2** gemacht wurden, zeigten, dass für eine Diastereoisomerentrennung im präparativen Massstab stärker differenzierende chirale Reste in die Azirine eingebaut werden müssen. In einer ersten Phase der Arbeit wurden von Mannit abgeleitete C_2 -symmetrische Hilfsgruppen verwendet [12]. Es zeigte sich dabei, dass zwar die Synthese der diastereoisomeren Amide **4** glatt verlief, die Herstellung der Azirine nach der von *Rens* und *Ghosez* beschriebenen Methode [13] aber nicht möglich war (*Schema 1*). Anscheinend wird die Bildung des α -Chlorenamins durch die Substituenten am Pyrrolidin-Ring verunmöglicht. Dies ist vermutlich auf die Schwierigkeit der Deprotonierung an C(2) des Amids zurückzuführen. Analoge Probleme werden auch von *Katsuki* und Mitarbeitern bei der asymmetrischen Dialkylierung von α -Cyanoessigsäure beschrieben [14]. Es musste also einer der beiden α -Substituenten des Pyrrolidins weggelassen werden.



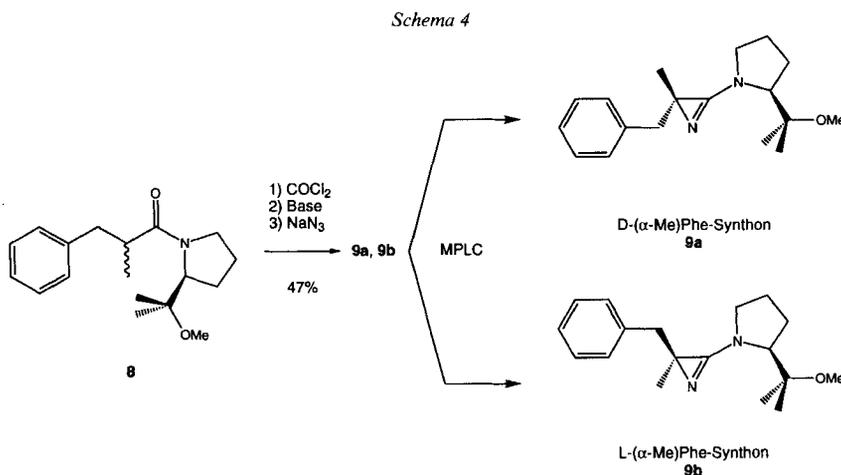
Vorversuche mit 2-Methylbutansäure-[(2*R*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidid] zeigten, dass die Azirin-Synthese erfolgreich verlief, jedoch mittels DC keine Trennung der beiden diastereoisomeren Isovalin-Bausteine erkennbar war. Deshalb wurde in einem ersten Schritt der Substituent am Pyrrolidin-Ring und auch der Unterschied der beiden Seitenketten vergrössert. Anstatt dem Isovalin-Synthon (Ethyl-Methyl) sollte das α -Methylphenylanin-((α -Me)Phe)-Synthon (Benzyl-Methyl) synthetisiert werden. Die Synthese des dazu notwendigen chiralen Amin-Teils erfolgte nach einer von *Enders et al.* beschriebenen Vorgehensweise [15]. Durch die Veränderung einiger experimenteller Vorgaben konnte die Ausbeute über vier Stufen von 59% auf 74% verbessert werden. L-Prolin wurde in einer Eintopfreaktion mit MeOH und SOCl_2 zum Prolin-methylester umgesetzt und anschliessend mit PhCH_2Br zu **5** *N*-benzilyert (*Schema 2*).



Die Reaktion von **5** mit MeMgI sowie Methylierung des entstandenen tertiären Alkoholes mit NaH/MeI in THF ergab **6**. Leider misslang die Abspaltung der *N*-Bz-Gruppe unter den beschriebenen Bedingungen in EtOH; erst die Wahl von AcOH als Lösungsmittel führte zum gewünschten Amin **7**. 2-Methyl-3-phenylpropansäure, der Säure-Teil des angestrebten Amides **8**, wurde in einer Malonester-Synthese nach *Wipf* hergestellt (Schema 3) [16]. Reaktion mit **7** ergab die beiden diastereoisomeren Amide **8** in 99% Ausbeute. Eine Probe wurde für analytische Zwecke mittels SC und MPLC in die Diastereoisomeren aufgetrennt (Schema 3).



Die Umsetzung von **8** zum Aminoazirin-Gemisch **9a/9b** erfolgte nach der Vorschrift von *Wipf* [16] in 47% Ausbeute (Schema 4). Unter den gewählten Bedingungen wurde keine signifikante Diastereoselektivität bei der Azirin-Bildung beobachtet. Die Trennung



der beiden Diastereoisomeren (*S*)-1-[(*R*)- und (*S*)-2-Benzyl-2-methyl-2*H*-azirin-3-yl]-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (**9a** bzw. **9b**) erfolgte mittels SC (Hexan/AcOEt 1:1) und anschliessende Mitteldruck-Chromatographie (MPLC).

Die beiden Pyrrolidine wurden im Verhältnis 45:55 isoliert. Die ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen in CDCl₃ zeigen bei 300 K keine scharfen Signale. Erst bei 318 K tritt bei einigen Signalen Koaleszenz ein. Wir führen diesen Effekt auf die behinderte Rotation um die exocyclische (C–N)-Bindung zurück.

Die beiden Verbindungen **9a** und **9b** wurden in Et₂O mit Thiobenzoesäure umgesetzt. Die Reaktion des (*α*-Me)Phe-Synthons **9a** mit grösserem *R_F*-Wert ergab in 88% das Thioxo-amid **10a** (Schema 5), dessen absolute Konfiguration durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte (Fig. 1). Dabei zeigte sich, dass es sich bei **9a** um das D-(*α*-Me)Phe-Synthon (*S*)-1-[(*R*)-2-Benzyl-2-methyl-2*H*-azirin-3-yl]-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin handelt.

Schema 5

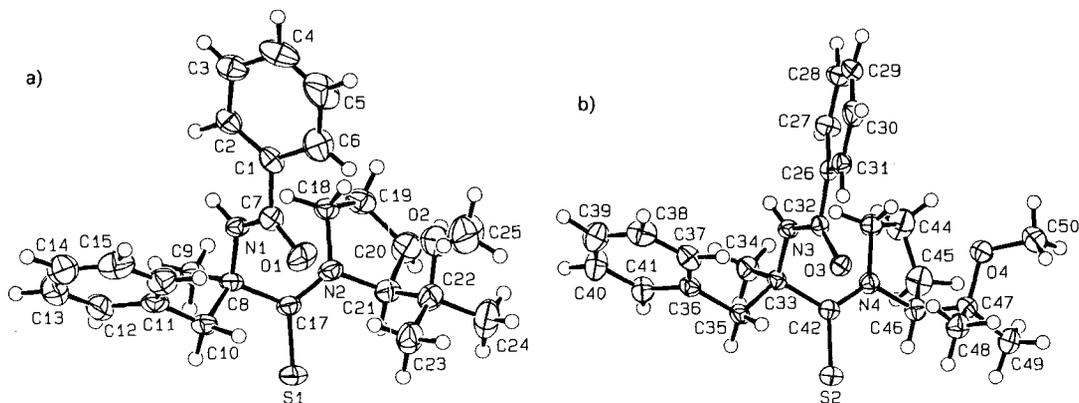
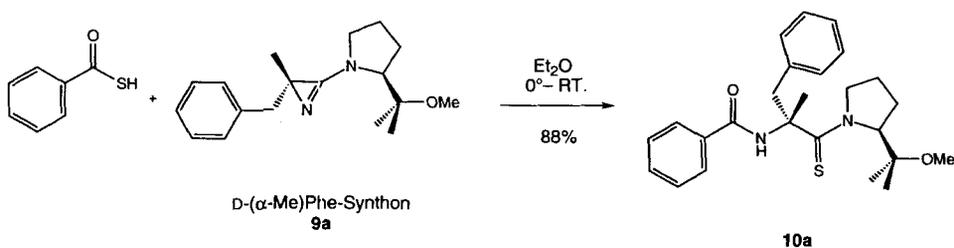


Fig. 1. ORTEP-Darstellung [17] der zwei unabhängigen Moleküle **A** (a) und **B** (b) von **10a**

Beide Azirin-Derivate **9a** und **9b** wurden in CH₂Cl₂ mit *Z*-L-Leucin umgesetzt, wobei in 88 bzw. 85% die *Z*-geschützten Dipeptide **11a** bzw. **11b** (Schema 6) entstanden. Methanolyse von **11b** via das Oxazolone nach [16] ergab in 82% Ausbeute den Methylester **12b**. Die Röntgen-Kristallstrukturanalyse von **12b** (Fig. 2) bestätigt durch Vergleich der

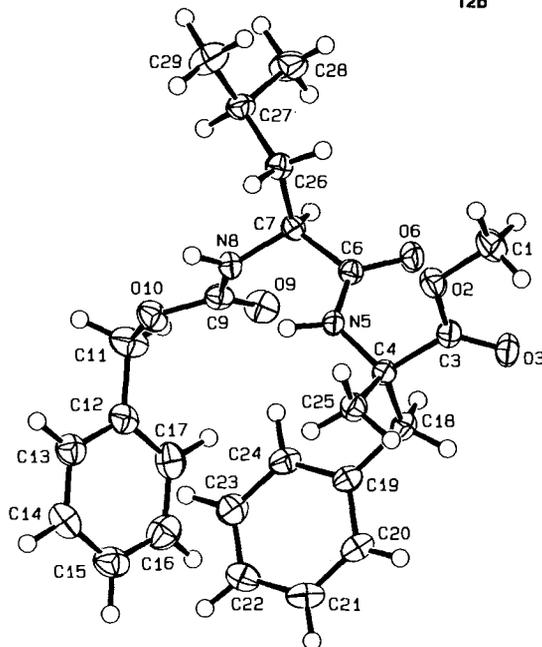
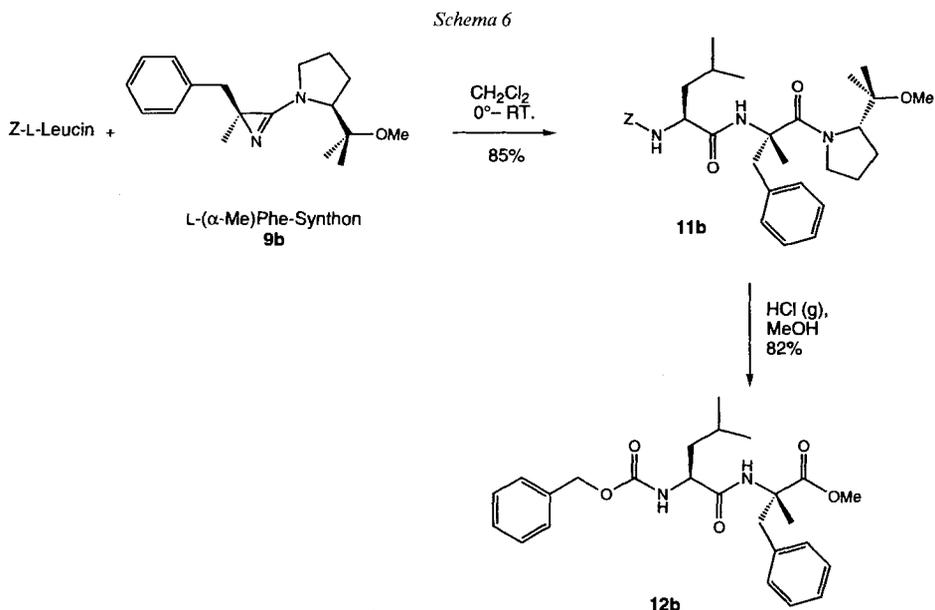


Fig. 2. ORTEP-Darstellung [17] von **12b**

relativen Konfigurationen an C(α) von (α -Me)Phe mit der bekannten absoluten Konfiguration des Leucins, dass es sich beim Aminoazirin **9b** um das L-(α -Me)Phe-Synthon handelt.

3. Zusammenfassung. – Es ist uns gelungen, ein neues 2-Benzyl-2-methyl-3-amino-2H-azirin-Derivat mit einer chiralen Amino-Funktion als Diastereoisomerengemisch zu synthetisieren und mittels SC und MPLC die einzelnen Diastereoisomeren aufzutrennen und getrennt umzusetzen. Erstmals sind damit an C(2) chirale, optisch reine Aminoazirine im g-Massstab hergestellt worden. Diese Synthone für D- bzw. L-(α -Me)Phe sind mit Thiobenzoesäure und mit Z-Leucin umgesetzt worden. Die absolute Konfiguration von **10a** wurde mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung ermittelt. Für **12b** wurde nur die relative Konfiguration bestimmt und die absolute Konfiguration aus der bekannten absoluten Konfiguration des Leucins abgeleitet.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Elementaranalysen und Spektren sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [18] [19]. ^1H - und ^{13}C -NMR: wenn nicht anders angegeben in CDCl_3 bei 300 MHz bzw. 75 MHz und 300 K aufgenommen. CI-MS mit NH_3 . MPLC auf Merck LiChrorep Si 60, 15–25 μ ; Säule: Kronwald HPP-VPC 540 \times 40 mm, Detektion bei 254 nm.

1. Synthese der 3-Amino-2H-azirine. – 1.1. *2-Methyl-3-phenylpropansäure.* In 0,5 l THF wurden 26,7 g (1,12 mol) NaH vorgelegt und 134,3 g (0,537 mol) Benzylmalonsäure-diethylester in 0,2 l THF langsam zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei RT. gerührt, anschliessend mit 61 ml (0,65 mol) Me_2SO_4 in 50 ml THF versetzt und weitere 3 h bei RT. gerührt. Die Suspension wurde vorsichtig auf ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. gegeben und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. RV. eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit einer Lsg. von 60 g KOH in 50 ml H_2O versetzt, und nach wenigen min erwärmte sich die Lsg. stark. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT. gerührt, zur Entfernung von nicht verseiftem Zwischenprodukt mit Et_2O extrahiert, die wässr. Phase mit 6N wässr. HCl-Lsg. auf pH 2–3 angesäuert und mit Et_2O extrahiert. Diese org. Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. RV. eingengt. Das Zwischenprodukt wurde ohne weitere Reinigung bei 190° Ölbad-Temp. decarboxyliert, bis keine Gas-Entwicklung mehr zu beobachten war. Destillation bei 160–165°/30 mbar ergab 75,4 g (86%) Produkt. IR (Film): 3025s, 2970s, 2930s, 1705s (CO), 1495w, 1450m, 1415w, 1375w, 1290m, 1240m, 1195m, 1030w, 740m, 700s. ^1H -NMR: 7,3–7,15 (m, 5 arom. H); 3,08 (dd, $J = 14,0, 9,0$, 1 H von PhCH_2CH); 2,8–2,65 (m, 2 H von PhCH_2CH); 1,18 (d, $J = 6,6$, Me). CI-MS: 182 ($[M + \text{NH}_4]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (164,21): C 73,15, H 7,37; gef.: C 73,40, H 7,66.

1.2. *2-Methyl-3-phenylpropansäure-chlorid.* Zu 15 ml (0,30 mol) SOCl_2 wurden 33,0 g (0,20 mol) 2-Methyl-3-phenylpropansäure langsam zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Destillation bei 115–120°/30 mbar ergab 34,4 g (94%) Produkt. IR (Film): 3030s, 3015s, 2990s, 2965s, 1790s (CO), 1605w, 1495m, 1450m, 1375w, 940s, 890m, 850m, 745m, 710s, 695s. ^1H -NMR: 7,35–7,2 (m, 5 arom. H); 3,2–3,15, 2,8–2,75 (2m, 2 H bzw. 1 H, PhCH_2CH); 1,28 (d, $J = 6,9$, Me). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}$ (182,64): C 65,76, H 6,07, Cl 19,41; gef.: C 66,00, H 6,33, Cl 19,13.

1.3. *N-Benzyl-L-prolin-methylester (5).* Unter Kühlung mit fl. N_2 wurden 100 ml MeOH mit 20 ml SOCl_2 so versetzt, dass die Innentemp. 5° nicht überstieg. Zu dieser Lsg. wurden 23,26 g (0,20 mol) L-Prolin gegeben. Das Gemisch wurde während 1 h unter Rückfluss erhitzt, das überschüssige MeOH i. RV. abgedampft, der honigartige, blassgelbe Rückstand in 0,5 l AcOEt aufgenommen und unter Eiskühlung mit 64 ml (0,40 mol) Et_3N sowie mit 24 ml (0,20 mol) PhCH_2Br versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT. gerührt, dann mit 50 ml H_2O versetzt und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. RV. eingengt. Kugelrohr-Destillation bei 120°/8 $\times 10^{-2}$ mbar ergab 41,70 g (96%) **5**. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,65. $[\alpha]_D = -79,2$ ($c = 1,203$, CHCl_3). IR (Film): 3030w, 2950s, 2880w, 2800w, 1740s (CO), 1495w, 1455m, 1430m, 1370w, 1270m, 1195s, 1170s, 750m, 710s, 695s. ^1H -NMR: 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 3,91, 3,60 (AB, $J_{AB} = 12,8$, PhCH_2); 3,67 (s, MeO); 3,3–3,25, 3,1–3,0 (2m, 2 H–C(5)); 2,42 (q, $J = 8,7$, H–C(1)); 2,2–2,1, 2,1–1,9, 1,85–1,75 (3m, 4 H). ^{13}C -NMR: 174,5 (s, CO); 138,3 (s, arom. C); 129,2, 128,2, 127,0 (3d, 5 arom. CH); 65,3 (q, MeO); 58,7, 53,2 (2t, PhCH_2 , C(5)); 51,7 (d, C(2)); 29,4, 23,0 (2t, C(3), C(4)). CI-MS: 220 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219,29): C 71,20, H 7,81, N 6,39; gef.: C 71,19, H 7,84, N 6,60.

1.4. (–)-(S)-1-Benzyl-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin. In 0,5 l Et₂O wurden 0,5 mol MeMgI vorgelegt und 39,45 g (0,179 mol) **5** in 0,2 l Et₂O unter Eis-Kühlung zugetropft. Das Gemisch wurde 1,5 h unter Rückfluss erhitzt, danach auf 0,5 l H₂O gegossen, mit 6N wässr. HCl-Lsg. vorsichtig auf pH 8 gebracht und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingengt. Kugelrohr-Destillation bei 100°/0,1 mbar ergab 38,12 g (97%) Produkt. DC (Hexan/AcOEt 1:1): *R_f* 0,6. [α]_D = –46,8 (in Substanz), [α]_D = –45,5 (*c* = 0,917, CHCl₃). IR (Film): 3430 (br., OH), 3060_w, 3020_m, 2960_s, 2865_m, 2790_m, 1490_w, 1400_m, 1375_s, 1350_s, 1310_m, 1250_w, 1155_s, 1130_s, 1070_m, 1025_m, 940_m, 860_w, 735_s, 695_s. ¹H-NMR: 7,4–7,2 (*m*, 5 arom. H); 4,16, 3,59 (*AB*, *J_{AB}* = 13,8, PhCH₂); 2,95–2,9 (*m*, 1 H); 2,76 (*dd*, *J* = 8,6, 5,1, 1 H); 2,70 (*s*, HO); 2,42 (*dt*, *J* = 10,2, 6,8, 1 H); 1,95–1,65 (*m*, 3 H); 1,26, 1,19 (2*s*, 2 Me). ¹³C-NMR: 140,5 (*s*, arom. C); 128,2, 128,0, 126,7 (3*d*, 5 arom. CH); 72,9, 72,7 (*s* und *d*, Me₂C und C(2)); 63,1, 55,3 (2*t*, PhCH₂, C(5)); 28,5 (*q*, Me); 27,7 (*t*, C(3) oder C(4)); 25,2 (*q*, Me); 25,1 (*t*, C(3) oder C(4)). EI-MS: 204 (3, [M – Me]⁺), 160 (100, [M – CH₃CH(OH)CH₃]⁺), 142 (1, [M – Ph]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₂₁NO (219,33): C 76,67, H 9,65, N 6,39; gef.: C 76,48, H 9,80, N 6,33.

1.5. (–)-(S)-1-Benzyl-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (**6**). Eine Lsg. von 38,24 g (174 mmol) (–)-(S)-1-Benzyl-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin in 250 ml THF wurde auf –50° gekühlt, mit 6,6 g (290 mmol) NaH sowie 13 ml (210 mmol) Mel versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Die Suspension wurde in 70 ml H₂O gegossen und mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Destillation bei 100°/0,01 mbar ergab 39,74 g (98%) **6**. DC (Hexan/AcOEt 1:1): *R_f* 0,65. [α]_D = –64,5 (*c* = 1,083, CHCl₃). IR (Film): 3080_w, 3050_w, 3020_m, 2960_s, 2820_m, 2780_m, 1600_w, 1480_w, 1450_m, 1375_m, 1350_m, 1175_m, 1145_s, 1070_s, 1025_w, 730_m, 695_s. ¹H-NMR: 7,3–7,2 (*m*, 5 arom. H); 4,40, 3,38 (*AB*, *J_{AB}* = 13,4, PhCH₂); 3,27 (*s*, MeO); 2,95–2,9 (*m*, 1 H); 2,78 (*dd*, *J* = 9,0, 5,2, 1 H); 2,24 (*dt*, *J* = 9,2, 7,7, 1 H); 1,9–1,8, 1,75–1,6 (2*m*, 4 H); 1,27, 1,18 (2*s*, 2 Me). ¹³C-NMR: 139,3 (*s*, arom. C); 126,3, 126,0, 124,4 (3*d*, 5 arom. CH); 76,9 (*s*, Me₂C); 68,1 (*q*, MeO); 59,8, 53,2 (2*t*, PhCH₂, C(5)); 47,0 (*d*, C(2)); 25,7, 21,9 (2*t*, C(3), C(4)); 19,6, 19,2 (2*q*, 2 Me). CI-MS: 234 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₃NO (233,36): C 77,20, H 9,93, N 6,00; gef.: C 77,18, H 9,99, N 5,91.

1.6. (–)-(S)-2-(1-Methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (**7**). Zu einer Lsg. von 52,89 g (226 mmol) **6** in 0,25 l AcOH wurden 6 g Pd-C (10%) gegeben und das Gemisch bei 90° in einer H₂-Atmosphäre (Ballon) über Nacht gerührt. Anschließend wurde durch Celite filtriert und i. RV. eingengt. Der Rückstand wurde in 0,5 l H₂O aufgenommen, unter Eis-Kühlung mit festem NaOH auf pH 12 gebracht und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingengt. Destillation bei 82°/38 mbar ergab 27,29 g (84%) hygroskopisches **7**. [α]_D = –18,5 (*c* = 1,031, CHCl₃). IR (Film): 3300 (br.), 2960_s, 2820_m, 1460_m, 1375_m, 1360_m, 1180_m, 1140_m, 1075_s. ¹H-NMR: 3,22 (*s*, MeO); 3,1–2,95 (*m*, 2 H); 2,85–2,8 (*m*, 1 H); 2,04 (br., NH); 1,75–1,65 (*m*, 2 H); 1,55–1,45 (*m*, 1 H); 1,17, 1,13 (2*s*, 2 Me). ¹³C-NMR: 75,9 (*s*, Me₂C); 66,8 (*q*, MeO); 49,0 (*d*, C(2)); 46,9 (*t*, C(5)); 26,2, 25,8 (2*t*, C(3), C(4)); 18,5, 18,3 (2*q*, 2 Me). CI-MS: 144 ([M + 1]⁺).

1.7. (R,S)- und (S,S)-2-Methyl-3-phenyl-1-[2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-on (**8a** bzw. **8b**). In 0,25 l AcOEt wurden 25,93 g (181 mmol) **7** und 25,5 ml Et₃N vorgelegt, unter Eis-Kühlung mit 33,07 g (181 mmol) 2-Methyl-3-phenylpropansäure-chlorid in 50 ml AcOEt versetzt und nach 3 h Rühren bei RT. 100 ml H₂O zugegeben. Dann wurde mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 1N wässr. HCl-Lsg. und ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. RV. eingengt. Es wurden 52,03 g (99%) **8a** und **8b** als (1:1)-Gemisch erhalten, welche mittels SC (Hexan/AcOEt 4:1) getrennt werden konnten.

(1:1)-Diastereoisomerengemisch: Sdp. 150°/0,01 mbar. DC (Hexan/AcOEt 2:1) *R_f* 0,5 (**8a**) bzw. 0,35 (**8b**). IR (Film): 3055_w, 3020_m, 2970_s, 2925_s, 2820_m, 1635_s (CO), 1450_m, 1425_s, 1380_m, 1360_m, 1320_w, 1270_w, 1175_m, 1145_m, 1085_s, 1060_m, 915_w, 755_m, 740_m, 700_s. CI-MS: 290 ([M + 1]⁺).

8a: [α]_D = –97 (*c* = 1,071, CHCl₃). ¹H-NMR: 7,3–7,15 (*m*, 5 arom. H); 4,35 (*d*, *J* = 8,6, 1 H); 3,25–3,2 (*m*, 2 H); 3,14 (*s*, MeO); 3,0–2,85 (*m*, 2 H); 2,61 (*dd*, *J* = 12,4, 1 H); 2,0–1,8 (*m*, 2 H); 1,6–1,55 (*m*, 1 H); 1,35–1,3 (*m*, 1 H); 1,19 (*d*, *J* = 6,5, Me–C(2)); 1,14, 1,10 (2*s*, Me₂C). ¹³C-NMR: 175,7 (CO); 140,2 (*s*, arom. C); 128,9, 128,2, 125,9 (3*d*, 5 arom. CH); 78,4 (*s*, Me₂C); 62,5 (*q*, MeO); 49,2 (*d*, C(2)); 47,4 (*t*, PhCH₂); 40,3 (*d*, C(2)); 39,9, 24,8, 24,4 (3*t*, C(3), C(4'), C(5')); 22,8, 21,9, 18,5 (3*q*, Me–C(2), Me₂C). Anal. ber. für C₁₈H₂₇NO₂ (289,42): C 74,70, H 9,40, N 4,84; gef.: C 74,85, H 9,23, N 5,07.

8b (2 Rotamere *ca.* 3:2): [α]_D = +42,5 (*c* = 1,051, CHCl₃). ¹H-NMR: 7,25–7,1 (*m*, 5 arom. H); 4,33 (*d*, *J* = 6,8, 0,6 H); 3,8–3,75 (*m*, 0,4 H); 3,6–3,55 (*m*, 0,6 H); 3,4–3,3 (*m*, 1,4 H); 3,09, 3,06 (2*s*, MeO); 3,1–2,9 (*m*, 1,6 H); 2,85–2,75 (*m*, 0,4 H); 2,7–2,6 (*m*, 1 H); 2,0–1,95 (*m*, 1,4 H); 1,75–1,6 (*m*, 1,6 H); 1,5–1,3 (*m*, 0,4 H); 1,3–1,2 (*m*, 0,6 H); 1,23, 1,11 (2*d*, *J* = 6,4, 0,4 bzw. 0,6 Me–C(2)); 1,05, 0,98, 0,95, 0,87 (4*s*, Me₂C). ¹³C-NMR: 176,5, 175,4 (2*s*, CO); 140,3, 140,1 (2*s*, arom. C); 129,0, 128,7, 128,2, 126,1 (4*d*, 5 arom. H); 78,2, 78,0 (2*s*, C(1'')); 65,1, 62,8 (2*q*, MeO); 49,2, 49,0 (2*d*, C(2)); 47,7, 46,0 (2*t*, PhCH₂); 42,2, 40,8 (2*t*, 1 CH₂); 40,1, 39,8 (2*d*, C(2)); 26,2, 25,0, 24,6,

22,1 (4t, 2 CH₂); 23,1, 21,8, 21,5, 19,2, 18,1, 16,8 (6q, Me–C(2), Me₂C). Anal. ber. für C₁₈H₂₇NO₂ (289,42): C 74,70, H 9,40, N 4,84; gef.: C 74,58, H 9,44, N 5,03.

1.8. (S)-1-[(R)- und (S)-2-Benzyl-2-methyl-2H-azirin-3-yl]-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (**9a** bzw. **9b**). In 50 ml CH₂Cl₂ und 0,5 ml DMF wurden 12,61 g (43,6 mmol) **8** gelöst und mit 8 ml kondensiertem COCl₂ 3 d bei RT. umgesetzt. Das Lsgm. und das überschüssige COCl₂ wurden i. RV. in eine mit fl. N₂ gekühlte Kühlfalle abdestilliert. Der Rückstand wurde in 20 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und bei 0° mit 4,9 g DABCO versetzt. Nach Zugabe von 30 ml Hexan wurde 1 h gerührt, das ausgefallene Hydrochlorid unter Schutzgas abfiltriert, die Lsg. i. RV. eingengt und 1 h bei 40° i. HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in 20 ml THF/Et₂O 1:1 aufgenommen, mit 4 g NaN₃ versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Die Suspension wurde durch SiO₂ filtriert, mit Hexan/AcOEt 1:1 eluiert und i. RV. eingengt. SC und anschliessend MPLC mit Hexan/AcOEt 1:1 ergab 2,63 g (21%) **9a** und 3,18 g (26%) **9b**².

Gemisch **9a/9b** ca. 4:5: DC (Hexan/AcOEt 1:1) R_f 0,29 bzw. 0,24. IR (Film): 3025m, 2970s, 2930m, 2825m, 1760s, 1635w, 1600w, 1590m, 1500m, 1380m, 1360m, 1140m, 1075m, 1065m, 735m, 700s. CI-MS: 287 ([M + 1]⁺).

9a: [α]_D = –13,3 (c = 1,034, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₈H₂₆N₂O (286,42): C 75,48, H 9,15, N 9,78; gef.: C 75,32, H 8,93, N 9,58.

9b: [α]_D = –57,7 (c = 1,030, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₈H₂₆N₂O (286,42): C 75,48, H 9,15, N 9,78; gef.: C 75,26, H 8,89, N 10,00.

2. Umsetzungen von 9a und 9b mit Thiobenzoesäure. – In 2 ml Et₂O wurden bei 0° 40 mg (0,29 mmol) Thiobenzoesäure gelöst und mit der Lsg. von 108 mg (0,38 mmol) **9a** in 2 ml Et₂O langsam versetzt. Nach 2 h wurde das Gemisch i. RV. eingengt und chromatographiert (Hexan/AcOEt 4:1). Es wurden 104 mg (85%) N-[(R)-1-Benzyl-1-methyl-2-[(S)-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-thioxoethyl]benzamid (**10a**) als Schaum erhalten. Durch Kristallisation aus AcOEt/Hexan wurden für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Kristalle gewonnen.

Analog wurden 42 mg Thiobenzoesäure mit 100 mg **9b** zu 114 mg (88%) **10b** umgesetzt.

10a: DC (Hexan/AcOEt 4:1): R_f 0,25. [α]_D = +12,3 (c = 0,985, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3200 (br., NH), 2980s, 1670 (sh), 1650m (CO), 1580w, 1510s, 1485s, 1455s, 1430s, 1380m, 1140w, 1080s, 700m. ¹H-NMR: 8,4–8,1 (br., NH); 7,75–7,7, 7,5–7,35, 7,2–7,15, 7,05–7,0 (4m, 10 arom. H); 5,74 (d, J = 6,6, CHN); 4,35–4,3 (m, 1 H); 4,12, 3,57 (AB, J_{AB} = 14,3, PhCH₂); 3,65–3,6 (m, 1 H); 3,15 (s, MeO); 2,15–2,0 (m, 2 H); 2,03 (s, Me); 2,0–1,85 (m, 2 H); 1,33, 1,22 (2s, Me₂C). ¹³C-NMR: 208,5 (s, CS); 165,2 (s, CO); 138,5, 136,5 (2s, 2 arom. C); 131,2, 130,6, 128,5, 127,8, 126,9, 126,7 (6d, 10 arom. CH); 79,4 (s, Me₂C); 72,6 (d, CHN); 64,9 (s, NCMech₂Ph); 52,8, 42,6 (2t, PhCH₂, CH₂N); 48,8 (q, MeO); 24,7, 22,5 (2t, 2 CH₂); 24,7, 22,6, 21,6 (3q, 3 Me). CI-MS: 425 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₃₂N₂O₂S × 0,5 H₂O (433,58): C 69,25, H 6,97, N 6,46, S 7,39; gef.: C 69,37, H 7,22, N 6,53, S 7,01.

10b: DC (Hexan/AcOEt 4:1): R_f 0,2. [α]_D = +21,4 (c = 0,919, CHCl₃). ¹H-NMR: 8,62 (br., NH); 7,8–7,75, 7,5–7,4, 7,3–7,2 (3m, 10 arom. H); 5,66 (dd, J = 8,5, 2,4, CHN); 4,1–4,05 (m, 1 H); 4,05, 3,43 (AB, J_{AB} = 14,7, PhCH₂); 3,6–3,55 (m, 1 H); 3,11 (s, MeO); 2,15–1,65 (m, 4 H); 2,04 (s, Me); 1,16, 1,02 (2s, Me₂C). ¹³C-NMR: 204,7 (s, CS); 164,7 (s, CO); 136,6, 135,4 (2s, 2 arom. C); 131,2, 129,9, 128,5, 128,4, 127,0, 126,8 (6d, 10 arom. CH); 79,6 (s, Me₂C); 72,6 (d, CHN); 65,4 (s, NCMech₂Ph); 53,0, 43,1 (2t, PhCH₂, CH₂N); 48,7 (q, MeO); 24,4, 22,6 (2t, 2 CH₂); 27,6, 22,5, 21,6 (3q, 3 Me). Anal. ber. für C₂₅H₃₂N₂O₂S (424,58): C 70,71, H 7,60, N 6,59; gef.: C 70,53, H 7,80, N 6,81.

3. Umsetzungen von 9a und 9b mit Z-L-Leucin. – In 10 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0° 500 mg (1,92 mmol) Z-L-Leucin gelöst und mit der Lsg. von 500 mg (1,75 mmol) **9a** in 2 ml CH₂Cl₂ langsam versetzt. Nach 2 h wurde das Gemisch i. RV. eingengt und durch Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 4%) gereinigt. Es wurden 850 mg (88%) (S)-N-(Benzoyloxycarbonyl)-N'-[(R)-1-benzyl-1-methyl-2-[(S)-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl]leucinamid (**11a**) erhalten.

Analog wurden 77,4 mg (0,29 mmol) Z-L-Leucin mit 100 mg (0,35 mmol) **9b** zu 137 mg (85%) **11b** umgesetzt.

11a: DC (CH₂Cl₂/MeOH 4%): R_f 0,25. [α]_D = –13,4 (c = 1,029, CHCl₃). IR (KBr): 3300 (br., NH), 3060w, 3030w, 2950s, 1720s, 1700s, 1675s, 1620s, 1525s, 1455m, 1415m, 1385m, 1260s, 1235s, 1115w, 1085m, 730w, 700s. ¹H-NMR: 7,35–7,25, 7,25–7,2, 7,05–7,0 (4m, 10 arom. H); 6,85 (br., NH); 5,15–5,0 (m, NH, PhCH₂O); 4,55–4,5 (m, 1 H); 4,15–4,1 (m, 1 H); 3,85–3,8 (m, 1 H); 3,55–3,3 (AB, J_{AB} = 14,2, überlagert von m, PhCH₂ und 1 H); 3,15 (s, MeO); 2,0–1,95 (m, 2 H); 1,75–1,7 (m, 2 H); 1,59 (s, Me); 1,55–1,4 (m, 2 H); 1,17, 1,14 (2s, 2 Me); 0,88 (d, J = 6,2, Me₂CH von Leu). ¹³C-NMR: 171,5, 170,3 (2s, 2 Amid-CO); 156,2 (s, OCONH); 136,8, 136,3 (2s, 2 arom. C); 130,3, 128,5, 128,2, 128,0, 127,9, 126,7 (6d, 10 arom. CH); 78,7 (s, Me₂C); 67,0 (t, PhCH₂O); 64,9 (d, CH); 60,8

²) Die ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen in CDCl₃ zeigen bei 300 K keine scharfen Signale. Erst bei 318 K tritt bei einigen Signalen Koaleszenz ein.

(s, NCMeCH₂Ph); 53,5 (*d*, CH); 49,2 (*q*, MeO); 48,2, 41,8, 40,5, 25,4 (4*t*, 4 CH₂); 24,6 (*d*, CH); 23,7 (*t*, CH₂); 22,9, 22,7, 22,6, 21,8, 21,8 (5*q*, 5 Me). Anal. ber. für C₃₂H₄₅N₃O₅ (551,73): C 69,66, H 8,22, N 7,62; gef.: C 69,94, H 8,31, N 7,67.

11b: DC (CH₂Cl₂/MeOH 4%): *R_f* 0,25. [α]_D = -34,9 (*c* = 1,127, CHCl₃). IR (KBr): 3350 (br., NH), 3270s, 3060w, 3030w, 2950s, 1720s, 1655s, 1620s, 1525s, 1455m, 1415m, 1385w, 1255s, 1220s, 1085m, 1040m, 780w, 755w, 700s. ¹H-NMR: 7,6–7,3, 7,2–7,1 (2*m*, 10 arom. H); 5,15–5,05 (*m*, NH, PhCH₂O); 4,45 (*dd*, *J* = 8,8, 3,8, 1 H); 4,15–3,85 (*m*, 1 H); 3,62, 3,18 (*AB*, *J_{AB}* = 14,1, PhCH₂); 3,4–3,3 (*m*, 1 H); 3,16 (*s*, MeO); 2,1–1,95, 1,85–1,55 (2*m*, 7 H); 1,5–1,4 (*m*, 1 H); 1,66, 1,58, 1,11 (3*s*, 3 Me); 0,92 (*d*, *J* = 6,5, Me₂CH von Leu). ¹³C-NMR: 171,1, 169,4 (2*s*, 2 Amid-CO); 155,1 (*s*, OCONH); 135,4 (*s*, 2 arom. C); 129,2, 127,5, 127,3, 127,2, 127,1, 125,9 (6*d*, 10 arom. CH); 77,7 (*s*, Me₂C); 66,0 (*t*, PhCH₂O); 64,2 (*d*, CH); 60,3 (*s*, NCMeCH₂Ph); 53,0 (*d*, CH); 48,1 (*q*, MeO); 47,2, 40,5, 40,3, 24,3 (4*t*, 4 CH₂); 23,7 (*d*, CH); 22,8 (*t*, CH₂); 22,3, 21,9, 21,7, 21,2, 20,9 (5*q*, 5 Me). ESI-MS: 552 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₃₂H₄₅N₃O₅ (551,73): C 69,66, H 8,22, N 7,62; gef.: C 69,94, H 7,98, N 8,00.

4. Methanolyse von 11b zu Z-*l*-Leucyl-(S)- α -(Methyl)phenylalanyl-methylester 12b. – In 10 ml MeOH wurden 244 mg (0,442 mmol) **11b** gelöst und während 10 min ein schwacher HCl-Gas-Strom durchgeleitet, wobei sich die Lsg. stark erwärmte. Die Lsg. wurde noch 2,5 h bei 50° gerührt und anschliessend i. RV. eingengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, durch Watte filtriert und das Lsgm. i. RV. entfernt. SC (CH₂Cl₂/MeOH 4%) ergab 160 mg (82%) **12b**. Durch Kristallisation aus AcOEt/Hexan wurden für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Kristalle gewonnen. DC (CH₂Cl₂/MeOH 4%): *R_f* 0,5. Schmp. 112–114°. [α]_D = -48,7 (*c* = 0,485, MeOH). IR (CHCl₃): 3430 und 3390 (br., NH), 3060w, 3000w, 2960s, 1730s, 1675s, 1620s, 1500s, 1455m, 1320w, 1235 (br.), 1115m, 1040m, 700s. ¹H-NMR: 7,35–7,3, 7,2–7,15, 7,0–6,95 (3*m*, 10 arom. H); 6,62 (br., NH); 5,15–5,05 (*m*, NH, PhCH₂O); 4,15–4,1 (*m*, 1 H); 3,74 (*s*, MeO); 3,49, 3,16 (*AB*, *J_{AB}* = 13,5, PhCH₂); 1,7–1,65 (*m*, Me und 2 H); 1,45–1,4 (*m*, 1 H); 0,92 (*d*, *J* = 5,9, Me₂CH von Leu). ¹³C-NMR: 171,6, 169,1 (2*s*, 2 Amid-CO); 153,7 (*s*, OCONH); 133,9, 133,7 (2*s*, 2 arom. C); 127,5, 126,1, 125,9, 125,8, 125,6, 124,7 (6*d*, 10 arom. CH); 64,6 (*t*, PhCH₂O); 58,8 (*s*, NCMeCH₂Ph); 51,5 (*d*, CH); 50,3 (*q*, MeO); 39,1 (*t*, doppelte Intensität, 2 CH₂); 22,4 (*d*, CH); 20,7, 20,5, 19,6 (3*q*, 3 Me). Anal. ber. für C₂₅H₃₂N₂O₅ (440,55): C 68,16, H 7,32, N 6,36; gef.: C 68,10, H 7,21, N 6,40.

5. Röntgen-Kristallstrukturbestimmungen von 10a und 12b³⁾. – Intensitätsmessung und Verfeinerung: Alle Intensitätsmessungen wurden auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer mit MoK _{α} -Strahlung (Graphit-Mono-

Tabelle. Kristallographische Daten für die Verbindungen 10a und 12b

	10a	12b
Kristallisiert aus	MeOH/CH ₂ Cl ₂ /Hexan	AcOEt/Hexan
Empirische Formel	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ S · 1/2 H ₂ O	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅
Formelgewicht	433,61	440,54
Kristallfarbe	farblos	farblos
Kristallform	Plättchen	Prisma
Kristallgrösse [mm]	0,10 × 0,37 × 0,50	0,18 × 0,30 × 0,43
Kristallsystem	trigonal	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 3 ₂	<i>P</i> 2 ₁
<i>Z</i>	6	2
Ber. Dichte [gcm ⁻³]	1,195	1,228
<i>Gitterparameter</i>		
Zahl der zentrierten Reflexe	25	24
2 θ Bereich [°]	21–32	30–39
<i>a</i> [Å]	10,954 (5)	5,945 (3)
<i>b</i> [Å]		17,057 (5)
<i>c</i> [Å]	34,773 (5)	12,069 (3)
β [°]		103,23 (3)
<i>V</i> [Å ³]	3614 (4)	1191,4 (8)

³⁾ Atom-Koordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, deponiert und können dort angefordert werden.

Tabelle (Forts.)

	10a	12b
Temp. [K]	173	173
Scan-Typ	ω	$\omega-2\theta$
linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK_α) [mm^{-1}]	0,159	0,085
Absorptionskorrektur min, max	–	0,849, 1,114
$2\theta_{\text{max}}$ [°]	60	60
Zahl der gemessenen Reflexe	12148	3898
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	11160	3584
Zahl der verwendeten Reflexe	7918 ($I > 3\sigma(I)$)	2872 ($I > 2\sigma(I)$)
Zahl der Variablen	794	416
R	0,0392	0,0360
R_w^a)	0,0335	0,0312
'Goodness of fit'	1,389	1,339
Letzte $\Delta_{\text{max}}/\sigma$	0,002	0,0002
$\Delta\rho$ (max; min) [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$]	0,27; -0,28	0,21; -0,19

^a) Minimisierte Funktion $\Sigma w (|F_o| - |F_c|)^2$, mit $1/w = \sigma^2 (F_o) + (0.005 F_o)^2$.

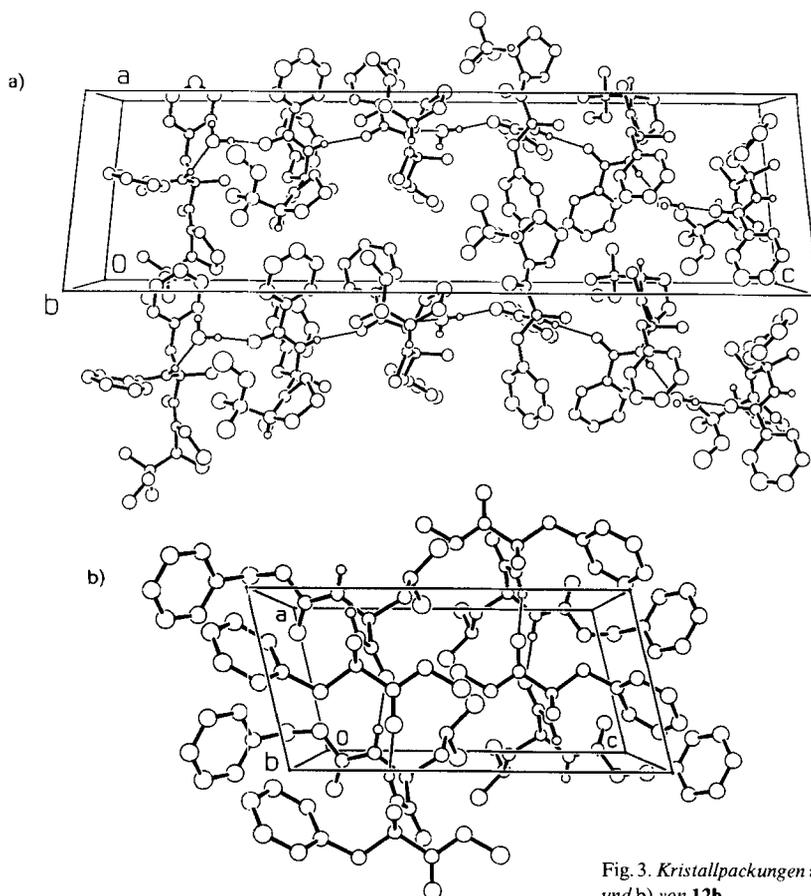


Fig. 3. Kristallpackungen a) von 10a und b) von 12b

chromator) und einem '12-kW rotating-anode generator' durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für *Lorentz*- und Polarisationsfaktoren und im Falle von **12b** für Absorptionen (empirische Korrekturen) [20] unterzogen. Die Struktur-Aufklärung mit direkten Methoden erfolgte mit dem Programmsystem SHELXS86 [21]. Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert.

Für **10a** enthält die asymmetrische Einheit zwei unabhängige Moleküle sowie ein Molekül H₂O. Alle H-Atome ausser diejenigen, die an C(25) gebunden sind, wurden durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert. Ihre Lagen, ausser diejenigen der ans Wasser gebundenen H-Atome, wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Die H-Atome der Me-Gruppe an C(25) wurden in geometrisch berechneten Positionen mit einem (C–H)-Abstand von 0,95 Å und zugeordneten fixierten isotropen Temp.-Faktoren mit einem Wert von 1,2 *B*_{eq} des C-Atoms plaziert. Den H-Atomen des H₂O-Moleküls wurde ein isotroper Temp.-Faktor mit dem Wert von 1,2 *B*_{eq} des O-Atoms zugeordnet. Für **12b** konnten alle H-Atome durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden. Ihre Lagen wurde mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert.

Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren verwendet. Die kristallographischen Daten sind in der *Tabelle*, die Molekülstrukturen in den *Figuren* wiedergegeben. Die neutralen Streufaktoren für die schwereren Atome wurden aus [22a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [23]. In *F*_c wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [24]. Die Werte für *Af'* und *Af''* stammen aus [22b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN Software Pakets [25] und des CRYSTALS Programmes [26] durchgeführt.

Für **10a** wurde die absolute Konfiguration bestimmt. Für alle Reflexe mit 2θ < 50° wurden *Friedel*-Paare bestimmt und die Struktur unter Einbezug des Enantiopols oder *Flack's* *x*-Parameter [27] [28] verfeinert. Die Verfeinerung von *x* ergab 0,07 (6) und zeigt, dass die absolute Konfiguration, die in *Fig. 1* gezeichnet ist, dem echten Enantiomorph entspricht. Die drei unabhängigen Elemente in der Struktur werden durch H-Brücken in unendliche, zur *z*-Achse parallele Ketten verbunden (*Fig. 3*). Die beiden unabhängigen organischen Moleküle (A und B) der asymmetrischen Einheit unterscheiden sich insbesondere in der Ausrichtung des Ph-Ringes der Seitenkette um ca. 47° sowie dadurch, dass unterschiedliche Atome des Fünfringes die Position der 'Klappe' in der 'envelope'-Konformation einnehmen. Beide Moleküle sind Konformere desselben Enantiomorphes.

Die absolute Konfiguration von **12b** wurde nicht bestimmt, sondern aus der bekannten absoluten Konfiguration des Leucins hergeleitet. Jedes Molekül ist an zwei intermolekularen H-Brücken beteiligt, welche die Moleküle in einer unendlichen eindimensionalen Kette entlang der *x*-Achse verbinden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. V. V. Prasad, P. Balaram, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1984**, *16*, 307.
- [2] R. M. Williams, 'Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids', Chapman and Hall, New York, 1985.
- [3] J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H. U. Reissig, 'Organic Synthesis Highlights', VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1991.
- [4] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [5] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 102; I. Dannecker-Dörig, Dissertation, Universität Zürich, 1995.
- [6] W. Altherr, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1988.
- [7] P. Blaser, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1990.
- [8] W. Altherr, Dissertation, Universität Zürich, 1994.
- [9] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 13.
- [10] J. M. Villalgordo-Soto, Dissertation, Universität Zürich, 1992.
- [11] I. P. Piskunova, A. V. Eremeev, A. F. Mishnev, I. A. Vosekalna, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4671.
- [12] T. K. M. Shing, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7264.
- [13] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765.
- [14] T. Hanamoto, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 463.
- [15] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691.
- [16] P. Wipf, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [17] C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [18] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [19] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *70*, 262.

- [20] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 158.
- [21] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [22] a) E. N. Maslen, A. G. Fox, M. A. O'Keefe, in 'International Tables for Crystallography', Ed. A. J. C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992, Vol. C, Table 6.1.1.1, S.477–486; b) D.C. Creagh, W.J. McAuley, *ibid.*, Table 4.2.6.8, S.219–222.
- [23] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [24] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [25] TEXSAN, TEXRAY Single Crystals Structure Analysis Package, Version 5.0., Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas, 1989.
- [26] J. R. Carruthers, D. L. Watkin, CRYSTALS, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, U.K., Issue 9, 1986.
- [27] H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 876.
- [28] G. Bernardinelli, H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1985**, *41*, 500.