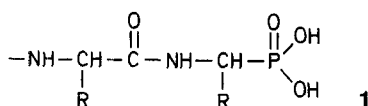


**Phosphor-Analoga von Aminosäuren und Peptiden;
X¹. Synthese von Phosphon-Analogen von Tripeptiden
mittels der Ugi-Vierkomponenten-Kondensation**

Janusz RACHOŃ

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Gdańsk
ul. Majakowskiego 11/12, PL-80-952 Gdańsk, Polen

Zahlreiche neuere Veröffentlichungen kennzeichnen das zunehmende Interesse an Phosphon-Analogen von Peptiden. Diese heterodeten Peptide des Typs **1** aus α -Aminocarbonsäuren und 1-Aminoalkanphosphonsäuren steigern die Aktivität der Antibiotika, z. B. von Penicillin- und Cephalosporin-Antibiotika sowie von D-Cycloserin^{2,3}.



Sie besitzen außerdem antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Mikroorganismen^{2,3}.

Die bisher üblichen Methoden zur Synthese der Phosphonanaloga von Peptiden^{3,4} beruhen auf dem klassischen Prinzip der Knüpfung einer Amid-Bindung zwischen geeignet geschützten α -Aminosäure-Derivaten, von denen eines C-terminal aktiviert ist, das andere (Aminoalkanphosphonsäure) eine freie Amino-Gruppe besitzt.

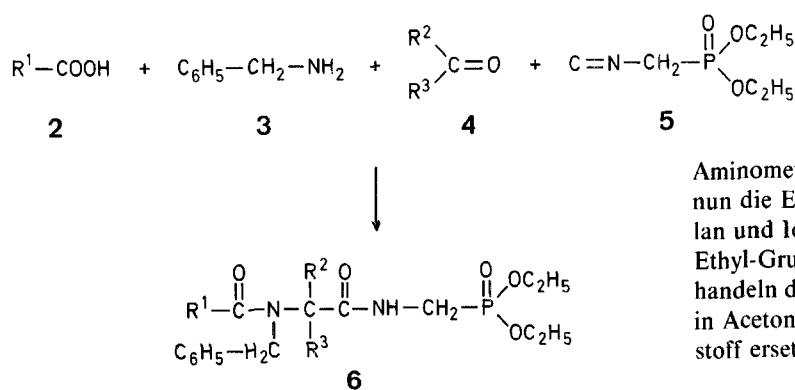
In der Umsetzung von Carbonsäuren, Carbonyl-Verbindungen, Amino-Komponente und Isocyanid hat Ugi⁵ die sogenannte Vierkomponenten-Kondensation zum Aufbau von Aminosäure- und Peptid-Derivaten gefunden. In Fortführung unserer Arbeiten über die präparative Bedeutung von Isocyanoalkanphosphonsäuren untersuchte ich die Verwendbarkeit von Isocyanomethanphosphonsäure-diethylester bei der Synthese von Peptid-Phosphonanalogen. Ich fand, daß die Vierkomponenten-Kondensation von *N*-geschütztem Glycin (**2**) oder 2-Diethoxyphosphinyl-*N*-formylglycin (**2**) mit Benzylamin (**3**), einem Aldehyd oder Keton (**4**) und Diethyl-isocyanomethanphosphonat (**5**) in einem Reaktionsschritt zu Phosphon-Analogen von Tri- bzw. Tetrapeptiden (**6**) führt.

Tabelle 1. Diethylester der Phosphon-Analoga von Peptiden (6)

6	R ^{1a}	R ²	R ³	Ausbeute [%]	F [°C] (Solvens)	Summenformel ^b
a	Ac—NH—CH ₂ —	CH ₃	CH ₃	68	150–151° (Aceton)	C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₆ P (441.45)
b	O=CH—NH—CH ₂ —	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	88	121–122° (Ethyl-acetat/Cyclohexan)	C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₆ P (441.45)
c	O=CH—NH—CH ₂ —	CH ₃	CH ₃	77	146–147° (Chloroform/Hexan)	C ₁₉ H ₃₀ N ₃ O ₆ P (427.4)
d	O=CH—NH—CH— O=P(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	88	134° (Ethyl-acetat)	C ₂₃ H ₃₉ N ₃ O ₉ P ₂ (563.5)
e	Tfa—NH—CH ₂ —	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	84	137–138° (THF/Hexan)	C ₂₁ H ₃₁ F ₃ N ₃ O ₆ P (509.5)
f	Tfa—NH—CH ₂ —	H	C ₆ H ₅	82	120–121° (Ethyl-acetat/Hexan)	C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₃ O ₆ P (543.5)
g	Tfa—NH—CH ₂ —	CH ₃	CH ₃	86	155–156° (Ethyl-acetat/Hexan)	C ₂₀ H ₂₉ F ₃ N ₃ O ₆ P (495.4)
h	Pht=N—CH ₂ —	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	96	130–131° (Ethyl-acetat/Hexan)	C ₂₇ H ₃₄ N ₃ O ₇ P (543.5)
i	Pht=N—CH ₂ —	H	C ₆ H ₅	93	149–150° (Benzol/Hexan)	C ₃₀ H ₃₂ N ₃ O ₇ P (577.6)
j	Pht=N—CH ₂ —	CH ₃	CH ₃	80	197–198° (Ethyl-acetat)	C ₂₆ H ₃₂ N ₃ O ₇ P (529.5)
k	Pht=N—CH ₂ —	—(CH ₂) ₄ —		73	190–191° (Ethanol)	C ₂₈ H ₃₄ N ₃ O ₇ P (555.55)
l	Trt—NH—CH ₂ —	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	87	153–154° (Aceton/Hexan)	C ₃₈ H ₄₆ N ₃ O ₅ P (655.75)
m	Z—Gly—NH—CH ₂ —	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	85	131–132° (Aceton/Cyclohexan)	C ₂₉ H ₄₁ N ₄ O ₈ P (604.6)

^a Tfa = Trifluoroacetyl; Pht = Phthaloyl; Trt = Trityl; Z = Benzyloxycarbonyl; vgl. Lit.⁷

^b Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ± 0.32; H, ± 0.12; N, ± 0.34.



Das Verfahren liefert auch im Fall sterischer Hinderung [z. B. R² = H, R³ = *i*-C₃H₇ bzw. R²—R³ = —(CH₂)₄—] gute Ausbeuten an 1-*P*-Peptiden (**6**), die z. B. Valin oder Cycloleucin als Aminosäure-Komponente enthalten.

Die Ester-Spaltung der Phosphonsäure-ester **6** ist ein wichtiger Reaktionsschritt bei der Synthese von Peptid-Phosphonanalogen des allgemeinen Typs **1**. Die Ester **6** lassen sich nur in Einzelfällen durch saure Hydrolyse in die freien Phosphonsäuren überführen ohne gleichzeitige Hydrolyse der Amid-Bindung. Bei Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig kommt es oftmals zur Acidolyse der Amid-Bindung, insbesondere bei höheren Peptid-Phosphonanalogen mit Glycin bzw.

Aminomethanphosphonsäure als Komponenten. Ich habe nun die Entalkylierung der Ester **6** mittels Bromotrimethylsilan und Iodotrimethylsilan untersucht und gefunden, daß die Ethyl-Gruppen in den Phosphonsäure-estern **6h–k** durch Behandeln der Ester mit Chlorotrimethylsilan und Natriumiodid in Acetonitril und anschließend mit Methanol durch Wasserstoff ersetzt werden können.

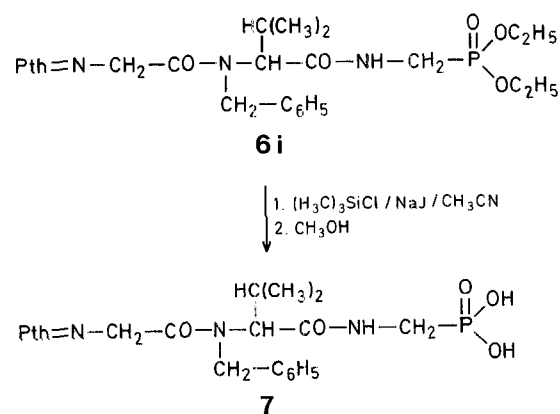
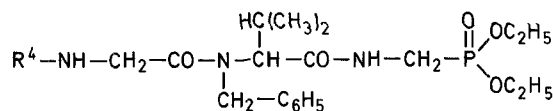


Tabelle 2. I.R.- und ¹H-N.M.R.-Spektren der Peptid-Phosphonanaloga 6

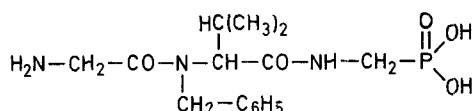
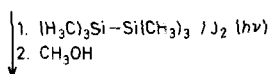
6	I.R. (KBr) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) δ [ppm]
a	2950, 2890 (NH); 1660, 1640 (C=O); 1410 (C—N); 1250, 1210 (P=O); 1050, 1030 (P—O—C)	1.30 (t, 6 H, $J=6$ Hz, 2O—C—CH ₃); 1.40 (s, 6 H, H ₃ C—C—CH ₃); 2.00 (s, 3 H, H ₃ C—CO); 3.75 (dd, 2 H, $J=6$ Hz, $J=12$ Hz, CH ₂ —P); 3.85–4.35 (m, 6 H, P—O—CH ₂ , N—CH ₂ —CO); 4.65 (s, 2 H, CH ₂); 6.35, 6.85 (br. s, 2 H, NH); 7.25–7.35 (m, 5 H, C ₆ H ₅)
b	2950, 2870 (NH); 1680, 1640 (C=O); 1450 (C—N); 1230 (P=O); 1030 (P—O—C)	0.80, 0.95 (d, 6 H, $J=6$ Hz, H ₃ C—C—CH ₃); 1.30 (t, 6 H, $J=6$ Hz, 2CH ₃); 2.0–2.65 (m, 1 H, CH); 3.15–3.70 (m, 2 H, CH ₂ —P); 3.8–4.5 (m, 7 H, P—O—CH ₂ , N—CH—CO, N—CH ₂ —CO); 4.75 (s, 2 H, CH ₂); 6.85–7.35 (m, 6 H, C ₆ H ₅ , NH); 7.4–8.0 (m, 1 H, NH); 8.25 (s, 1 H, CHO)
c	2980, 2850 (NH); 1700, 1670 (C=O); 1420 (C—N); 1250, 1220 (P=O); 1050, 1030 (P—O—C)	1.30 (t, 6 H, $J=6$ Hz, 2O—C—CH ₃); 1.40 (s, 6 H, H ₃ C—C—CH ₃); 3.60 (dd, 2 H, $J=6$ Hz, $J=12$ Hz, CH ₂ —P); 3.75–4.5 (m, 6 H, N—CH ₂ —CO, P—O—CH ₂); 4.70 (s, 2 H, CH ₂); 6.5–6.8 (m, 1 H, NH); 7.25–7.65 (m, 6 H, C ₆ H ₅ , NH); 8.25 (s, 1 H, CHO)
d	3000, 2950 (NH); 1670, 1630 (C=O); 1420 (C—N); 1250, 1210 (P=O); 1050, 1030 (P—O—C)	1.35 (t, 12 H, $J=6$ Hz, 4O—C—CH ₃); 1.40 (s, 6 H, H ₃ C—C—CH ₃); 3.15–3.45 (m, 2 H, CH ₂ —P); 3.65–4.5 (m, 8 H, 4P—O—CH ₂); 4.85 (d, 2 H, $J=8$ Hz, CH ₂); 5.50 (dd, 1 H, $J=8$ Hz, $J=18$ Hz, P—CH—CO); 6.65–7.15 (m, 1 H, NH); 7.2–7.65 (m, 6 H, C ₆ H ₅ , NH); 8.25 (s, 1 H, CHO)
e	3050, 2970 (NH); 1750, 1650 (C=O); 1460 (C—N); 1230 (P=O); 1040 (P—O—C)	0.84, 0.96 (d, 6 H, $J=6$ Hz, H ₃ C—C—CH ₃); 1.30 (t, 6 H, $J=6$ Hz, 2O—C—CH ₃); 2.0–2.65 (m, 1 H, CH); 3.0–4.55 (m, 9 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ —P, N—CH—CO, N—CH ₂ —CO); 4.75 (d, 2 H, $J=8$ Hz, CH ₂); 7.0–7.5 (m, 5 H, C ₆ H ₅); 8.10, 9.00 (br. s, 2 H, NH)
f	3050, 2910 (NH); 1730, 1650 (C=O); 1450 (N—C); 1220 (P=O); 1030 (P—O—C)	1.25, 1.35 (d, 6 H, $J=6$ Hz, 2O—C—CH ₃); 3.35–4.35 (m, 8 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ —P, N—CH ₂ —CO); 4.75 (s, 2 H, CH ₂); 6.30 (s, 1 H, N—CH—CO); 6.75–7.35 (m, 11 H, C ₆ H ₅ , NH); 8.25 (br. s, 1 H, NH)
g	3050, 2980 (NH); 1730, 1670 (C=O); 1420 (C—N); 1220 (P=O); 1050 (P—O—C)	1.35 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 1.50 (s, 6 H, H ₃ C—C—CH ₃); 3.70 (dd, 2 H, $J=7$ Hz, $J=16$ Hz, CH ₂ —P); 4.0–4.5 (m, 6 H, P—O—CH ₂ , N—CH ₂ —CO); 4.65 (s, 2 H, CH ₂); 6.70 (br. s, 1 H, NH); 7.35–7.5 (m, 5 H, C ₆ H ₅); 8.35 (br. s, 1 H, NH)
h	3070, 2980 (NH); 1710, 1660 (C=O); 1420 (C—N); 1220 (P=O); 1050 (P—O—C)	0.95 (d, 6 H, $J=6$ Hz, H ₃ C—C—CH ₃); 1.35 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 2.0–2.65 (m, 1 H, CH); 3.35–4.65 (m, 9 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ —P, N—CH—CO, N—CH ₂ —CO); 4.70 (s, 2 H, CH ₂); 6.75 (br. s, 1 H, NH); 7.0–7.35 (m, 5 H, C ₆ H ₅); 7.5–8.0 (m, 4 H, C ₆ H ₄)
i	3070, 2990 (NH); 1720, 1670 (C=O); 1430 (C—N); 1250 (P=O); 1030 (P—O—C)	1.35 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 3.35–4.5 (m, 8 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ —P, N—CH ₂ —CO); 4.70 (s, 2 H, CH ₂); 6.10 (s, 1 H, N—CH—CO); 6.50 (br. s, 1 H, NH); 6.75–7.4 (m, 10 H, 2C ₆ H ₅); 7.5–8.0 (m, 4 H, C ₆ H ₄)
j	3000, 2950 (NH); 1720, 1680 (C=O); 1430 (C—N); 1220 (P=O); 1050 (P—O—C)	1.30 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 1.40 (s, 6 H, H ₃ C—C—CH ₃); 3.75 (dd, 2 H, $J=6$ Hz, $J=18$ Hz, CH ₂ —P); 3.85–4.25 (m, 4 H, P—O—CH ₂); 4.40 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO); 4.70 (s, 2 H, CH ₂); 6.35 (br. s, 1 H, NH); 7.0–7.35 (m, 5 H, C ₆ H ₅); 7.5–8.0 (m, 4 H, C ₆ H ₄)
k	2950, 2910 (NH); 1730, 1670 (C=O); 1440 (C—N); 1230 (P=O); 1050 (P—O—C)	1.20 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 1.35–2.7 [m, 8 H, —(CH ₂) ₄ —]; 3.70 (dd, 2 H, $J=6$ Hz, $J=18$ Hz, CH ₂ —P); 3.8–4.25 (m, 4 H, P—O—CH ₂); 4.35 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO); 4.70 (s, 2 H, CH ₂); 6.80 (br. s, 1 H, NH); 7.0–7.35 (m, 5 H, C ₆ H ₅); 7.5–8.0 (m, 4 H, C ₆ H ₄)
l	2980, 2930 (NH); 1660 (C=O); 1430 (C—N); 1230 (P=O); 1020 (P—O—C)	0.65, 0.95 (d, 6 H, $J=6$ Hz, H ₃ C—C—CH ₃); 1.35 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 2.0–2.8 (m, 1 H, CH); 3.25 (br. s, 1 H, NH); 3.25–4.5 (m, 11 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ P, N—CH—CO, N—CH ₂ —CO, CH ₂); 6.80–7.7 (m, 21 H, 4C ₆ H ₅ , NH)
m	3070, 2980 (NH); 1730, 1680 (C=O); 1450 (C—N); 1250 (P=O); 1050 (P—O—C)	0.80, 0.95 (d, 6 H, $J=6$ Hz, H ₃ C—C—CH ₃); 1.25 (t, 6 H, $J=7$ Hz, 2O—C—CH ₃); 2.0–2.8 (m, 1 H, CH); 3.0–4.85 (m, 13 H, P—O—CH ₂ , CH ₂ P, N—CH—CO, CH ₂ , N—CH ₂ —CO); 5.10 (s, 2 H, CH ₂ —O—CO); 5.90 (br. s, 1 H, NH); 6.85–7.8 (m, 12 H, 2C ₆ H ₅ , 2NH)

Die *N*-Formyl-Gruppe der Verbindung **6b** wird bei einer ähnlichen Ester-Spaltung mittels Hexamethyldisilan/Iod durch die entstehende freie Säure autokatalytisch abgespalten. Als günstigste *N*-Schutzgruppe bei der Herstellung der freien Peptid-Phosphonanaloga hat sich die Trityl-Gruppe erwiesen; sie wird ebenfalls bei der Ester-Spaltung mittels Hexamethyldisilan/Iod autokatalytisch abgespalten (**6l** → **8**).



6b $\text{R}^4 = \text{O=CH—}$

6l $\text{R}^4 = \text{Trt}$



8

Die Verwendung von Bromotrimethylsilan bei diesen Reaktionen liefert niedrigere Ausbeuten an Peptid-Phosphonanalogen.

Diethylester von Phosphon-Analogen von Tri- bzw. Tetrapeptiden (**6**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung der Carbonyl-Verbindung **4** (0.01 mol) in Methanol (20 ml) gibt man Benzylamin (1.09 ml, 0.01 mol), rührt 15 min bei Raumtemperatur und gibt dann unter weiterem Rühren bei 20°C Diethylisocyanomethanphosphonat⁶ (**5**; 1.77 g, 0.01 mol) und die Carbonsäure-Komponente zu [**1**; 0.01 mol (Ac—Gly—OH, For—Gly—OH, Tfa—Gly—OH, Pht—Gly—OH, Trt—Gly—OH, Z—Gly—Gly—OH⁷, 2-Diethoxyphosphinyl-*N*-formylglycin⁸)]. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur und 8 h bei 60°C gerührt. Anschließend entfernt man das Solvens im Vakuum (Rotationsverdampfer) und versetzt den Rückstand mit Chloroform (50 ml). Die Chloroform-Lösung wird mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung (20 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird verdampft und der Rückstand aus einem geeigneten Solvens umkristallisiert.

(*R,S*)-*N*-(*N*-Phthaloylglycyl-*N*-benzylphenylglycyl)-aminomethanphosphonsäure (**7**); typische Arbeitsvorschrift:

Zu Ester **6l** (2.89 g, 0.005 mol) und Natriumiodid (3 g, 0.02 mol) in Acetonitril (60 ml) gibt man Chlorotrimethylsilan (4.16 ml, 0.033 mol) und erhitzt das Gemisch unter Rühren 1 h zum Sieden. Dann destilliert man das Solvens im Vakuum ab (Rotationsverdampfer), und der Rückstand wird mit Methanol (50 ml) versetzt. Diese Lösung wird 1 h zum Sieden erhitzt, das Solvens dann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) gelöst. Diese Lösung wird mit Chloroform (~25 ml) ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Produkt **7** wird abfiltriert und durch Lösen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt; Ausbeute: 2.2 g (84%); F: 213–214°C (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ ber. C 59.88 H 4.64 N 8.06
(521.45) gef. 60.07 4.75 8.05

I.R. (KBr): $\nu = 1710, 1660 (\text{C=O}); 1200, 1010 (\text{O=P—O}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. ($\text{CF}_3\text{COOD/TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 3.65$ (dd, 2H, $J = 14 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{—P}$); 4.25–4.75 (m, 4H, 2 CH_2); 5.45 (s, 1H, N—CH—CO); 6.6–7.35 (m, 11H, 2 C_6H_5 , NH); 7.35–7.75 ppm (m, 4H, C_6H_4).

(*R,S*)-*N*-(Glycyl-*N*-benzylvalyl)-aminomethanphosphonsäure (**8**):

Aus Ester **6b**: Zu einer Lösung von Iod (2.8 g, 0.011 mol) in Dichlormethan (70 ml) unter Argon gibt man Hexamethyldisilan (2.52 ml, 0.012 mol) und bestrahlt das Gemisch 5 h mit einer 500-Watt-Birne. Dann gibt man unter Argon bei 20°C (*R,S*)-*N*-(*N*-Formylglycyl-*N*-benzylvalyl)-aminomethanphosphonsäure-diethylester (**6b**; 2.2 g, 0.005 mol) zu und rührt das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Tetrachlormethan und Toluol eingedampft. Dann versetzt man den Rückstand mit Methanol (70 ml), erhitzt das Gemisch 2 h zum Sieden und dampft es im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Ethanol (50 ml) versetzt, wobei das Produkt **8** ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 1.15 g (64%); F: 210–212°C (Zers.).

Aus Ester **6l**: Zu einer Lösung von Iod (2.8 g, 0.011 mol) in Dichlormethan (50 ml) unter Argon gibt man Hexamethyldisilan (2.52 ml, 0.012 mol) und bestrahlt das Gemisch 5 h mit einer 500-Watt-Birne. Dann gibt man unter Argon bei 20°C (*R,S*)-*N*-(*N*-Tritylglycyl-*N*-benzylvalyl)-aminomethanphosphonsäure-diethylester (**6l**; 6.32 g, 0.01 mol) zu und rührt das Gemisch 10 h bei Raumtemperatur. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Tetrachlormethan und Toluol eingedampft. Dann versetzt man den Rückstand mit Methanol (50 ml) und erhitzt das Gemisch 2 h zum Sieden, wobei das Produkt **8** ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 3.05 g (85%); F: 210–212°C (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ ber. C 50.41 H 6.77 N 11.76
(357.3) gef. 50.18 6.77 11.79

I.R. (KBr): $\nu = 2900\text{--}2400 (\text{NH}_3^+); 1670 (\text{C=O}); 1180, 1100 (\text{O=P—O}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. ($\text{CF}_3\text{COOD/TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 0.65$ (d, 6H, $J = 6 \text{ Hz}$, 2 CH_3); 1.75–2.6 (m, 1H, CH); 3.25–4.7 (m, 7H, $\text{N—CH}_2\text{—CO}$, N—CH—CO , CH_2 , $\text{N—CH}_2\text{—P}$); 6.4–7.05 (m, 6H, C_6H_5 , NH); 7.4–8.0 ppm (m, 3H, NH_3^+).

Ich danke der Polnischen Akademie der Wissenschaften (Problem MR. I 12) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 15. Juli 1983

- 1 Mitteilung IX: J. Rachoń, *Chimia* **37**, 299 (1983).
- 2 F. R. Atherton et al., *German Patent (DBP)* 2 602 193 (1976), Hoffmann-La Roche; *C. A.* **85**, 143 525 (1976).
- 3 J. G. Allen et al., *Nature* **272**, 56 (1978).
- 4 F. R. Atherton et al., *Antimicrob. Agents Chemoter.* **18**, 897 (1980).
- 5 Y. Okada, S. Iguchi, M. Mimura, M. Yagyu, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 1320 (1980).
- 6 M. M. Campbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, *Tetrahedron* **38**, 2513 (1982).
- 7 J. W. Huber, W. F. Gilmore, *J. Med. Chem.* **18**, 106 (1975).
- 8 A. Arendt et al., *Pol. J. Chem.* **53**, 447 (1979).
- 9 F. R. Atherton et al., *Antimicrob. Agents Chemoter.* **15**, 677 (1979).
- 10 J. Szweczyk, B. Lejczak, P. Kafarski, *Experientia* **38**, 983 (1982).
- 11 P. Kafarski et al., *Can. J. Chem.* **60**, 3081 (1982).
- 12 I. Ugi, *Angew. Chem.* **94**, 826 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 810 (1982).
- 13 J. Rachoń, U. Schöllkopf, T. Wintel, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 709.
- 14 E. Wünsch, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Auflage, E. Müller, Ed., Band 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, p. 22.
- 15 J. Rachoń, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1693.