

Eine neue Cyclolestersynthese zum Aufbau von Ergot-Peptidalkaloiden

82. Mitt. über Mutterkornalkaloide**

Von

Peter Stütz* und Paul A. Stadler

Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(Eingegangen am 24. November 1975)

A New Synthesis for Cyclol Esters as Starting Materials for Ergot Alkaloids of the Peptide Type

Starting from acylated dipeptides of the general formula **G** the so-called cyclol esters **D** are stereospecifically formed in good yields after treatment with a base in polar aprotic solvents. These compounds **D** are key intermediates for the synthesis of ergot alkaloids of the peptide type. Extension of the scope of this reaction i.e. cyclisation of corresponding acylated dipeptides, the terminal proline being replaced by another amino acid bearing a primary nitrogen atom, could not be verified.

Alle bisher in der Natur aufgefundenen Mutterkorn-Peptidalkaloide besitzen den gleichen räumlichen Bau und lassen sich, entsprechend ihren Aminosäure-Bausteinen im Peptidteil, in drei Strukturtypen einteilen (vgl. R in Schema I). Ihre Synthese gelang erstmals in unseren Laboratorien nach dem unten angeführten allgemeinen Prinzip, welches in früheren Mitteilungen ausführlich diskutiert worden ist^{1, 2 a–2 d}.

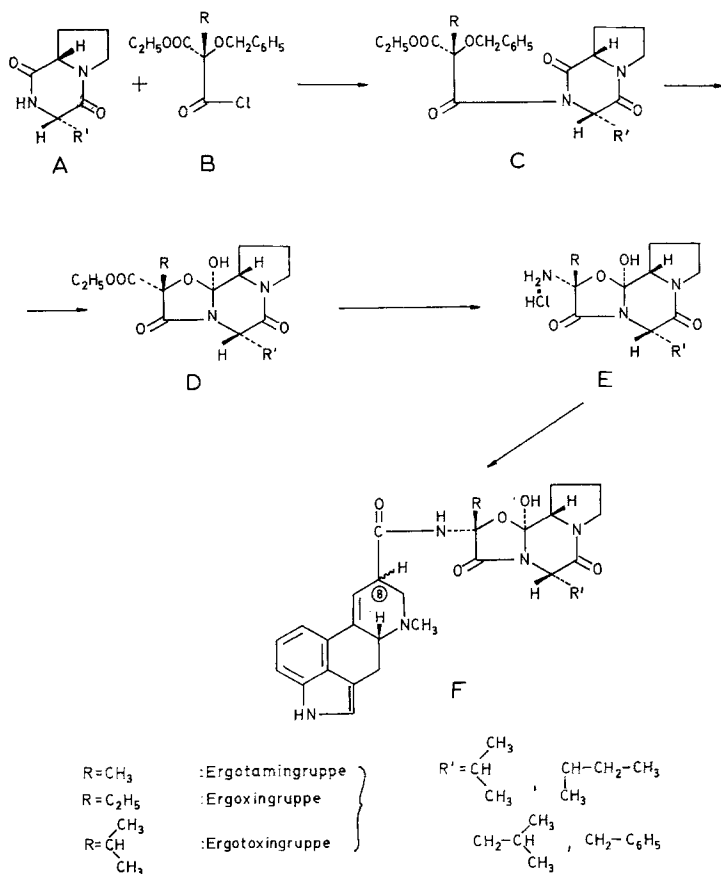
Danach acyliert man ein (*S,S*)-Diketopiperazin **A** mit einem (*S*)-(+)-Alkylbenzyloxy-malonesterchlorid **B** zu **C**, welches nach Hydrogenolyse der Benzylätherfunktion in spontaner, stereospezifischer Reaktion in den Cyclol-ester **D** übergeht. [Die strukturellen Voraussetzungen der Umlagerung von N-(α -Hydroxyacyl)-lactamen in die tautomeren Cyclole sind in einer früheren Mitteilung untersucht worden³.] Die Cyclol-ester **D** werden anschließend einem modifizierten *Curtius*-abbau unterworfen und die dabei als Hydrochloride kristallin isolierbaren, instabilen Aminocyclole **E** mit einer aktivier-

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 70. Geburtstag gewidmet.

** 81. Mitt.: W. Acklin, T. Fehr und P. A. Stadler, *Helv. Chim. Acta* **58**, 2492 (1975).

ten Form der Lysergsäure zu dem C-8-Diastereomeren-Gemisch **F** kondensiert. Die natürlichen Mutterkorn-Peptidalkaloide tragen den Peptidrest am C-8 in äquatorialer Lage und werden durch die Endung -in (z. B. Ergotamin) gekennzeichnet. Die 8-epimeren, biologisch inaktiven Verbindungen erhalten die Endung -inin (z. B. Ergotaminin) und können in die biologisch hochaktiven, genuinen Alkaloide (Endung -in) rückverwandelt werden⁴.

Schema I



In Anbetracht der großen Bedeutung, die einige Mutterkornalkaloide vom Typ **F** noch heute für die Heilkunde besitzen, war es daher auch von technischem Interesse, für diese neue, einfache Synthesewege zu erschließen. Als Modell zu einer vereinfachten Synthese dienten uns dabei die gut charakterisierten Zwischenstufen **D**, die es galt, in einem einzigen, stereospezifischen Reaktionsschritt aus einer linearen Vorstufe

aufzubauen. Vor kurzem ist es auf analoge Weise *Lucente et al.*⁶ gelungen, *N-Cbo*-Cyclole **K** aus linearen *N-Cbo*-Tripeptiden zu synthetisieren (Schema II).

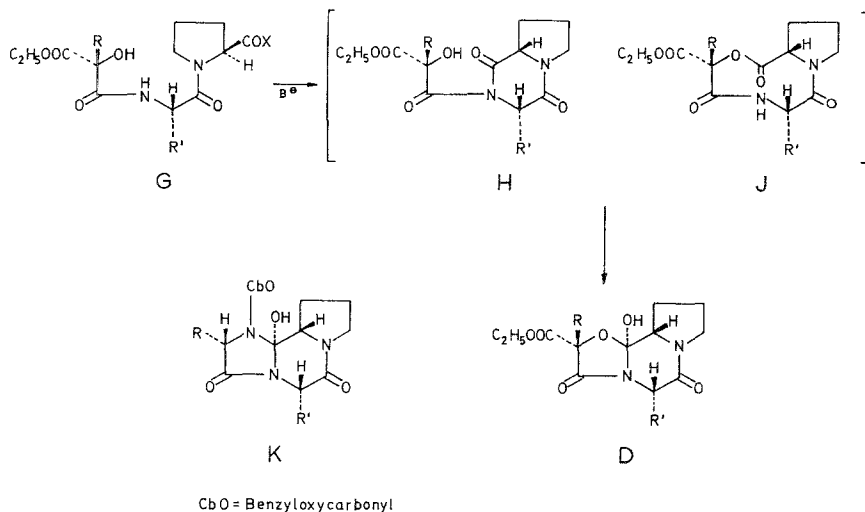
Nach unserem Synthesepplan sollte nun versucht werden, ein *N*-acyliertes Dipeptid in Form des aktivierten Esters **G** in einem zweifachen, stereospezifischen Ringschluß zum Cyclolester **D** umzusetzen.

Bei Behandlung des aktivierten Esters **G** mit Base waren a priori zwei Zwischenprodukte denkbar:

1. Das *N*-(α -Hydroxyacyl)diketopiperazin **H**, welches nach unseren Erfahrungen (vgl. Schema I) spontan und stereospezifisch den Cyclolester **D** liefern sollte.

2. Das Depsipeptid **L**, eine zu **H** prototrope Form, welches in einer transanularen Lacton—Amidumlagerung ebenfalls zum stabilen Cyclolester **D** führen sollte. Diese Reaktionstypen sind bekanntlich bei 9gliedrigen Ringen energetisch besonders begünstigt⁵.

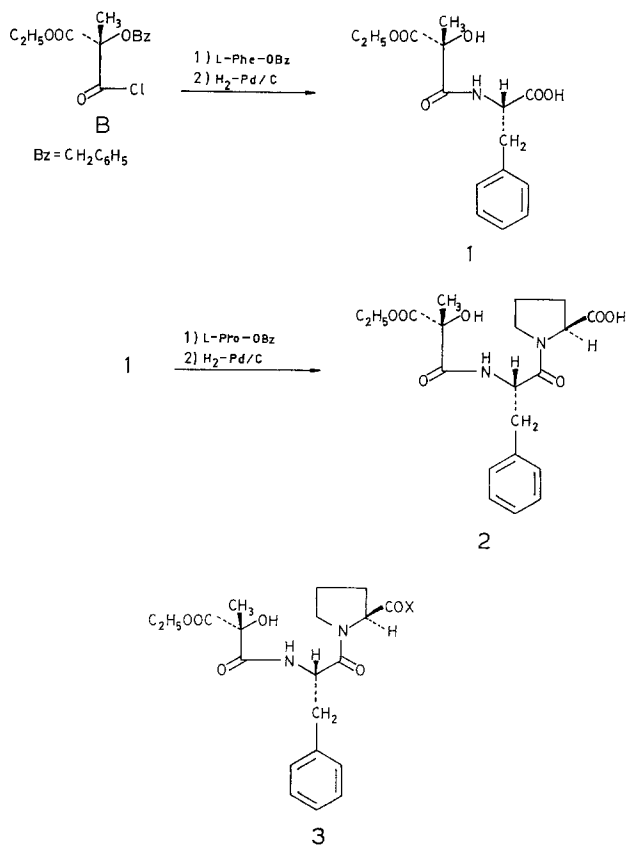
Schema II



Wir wählten als konkretes Modell für unsere Untersuchungen den Cyclolester des Ergotamins **3** und synthetisierten dementsprechend zunächst das *N*-acylierte Dipeptid **2** nach den üblichen Methoden der Peptidchemie (Schema III). Dabei stand uns das optisch reine (*S*)-(+)-Methyl-benzyloxy-malonsäureäthylesterchlorid **B** ($R = CH_3$) bereits zur Verfügung^{2a}.

Die als aktivierte Ester von 2 z. B. in Frage kommenden Phenol-ester 3 ließen sich ohne nennenswerte Schwierigkeiten auf bekannte Weise⁷ durch Umsetzung mit 2 Äquivalenten Phenolkomponente und 1 Äquivalent Dicyclohexylcarbodiimid in aprotischen Lösungsmitteln

Schema III



in kristalliner Form gewinnen. Sie sind in Tab. 1 aufgeführt. Andere aktivierte Ester, wie z. B. der N-Hydroxysuccinimidester, erwiesen sich im Vergleich mit den oben genannten, hinsichtlich Kristallisierbarkeit oder Reaktivität in der nachfolgenden Stufe, als wesentlich ungünstiger und wurden nicht weiter untersucht. Das Kriterium der Kristallisierbarkeit wurde in diesen Vorversuchen deshalb als so wichtig erachtet, weil sich die Charakterisierbarkeit dieser aktivierten Ester wegen

der Existenz von Rotameren im NMR-Spektrum und möglicher Racemisierung während der Herstellung als schwierig erwies.

Anschließend untersuchten wir den Einfluß von Basen auf den aktivierten Ester **3 a** in verschiedenen Lösungsmitteln und fanden überraschend in dem System *DMF*/*NaH* einen praktisch vollständigen Umsatz zum Cyclolester **4** der Ergotaminreihe. Die Ausbeuten an isoliertem **4** betrugen schon bei den ersten Versuchen über 70% d. Th. Diese Reaktionsbedingungen ließen sich auch auf die Ester **3 b** bis **3 d**

Tabelle 1

Verbindung	X	Ausb. aus 2	Schmp. (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)
3 a	p-Nitrophenoxy	66%	124—126°	— 60°
3 b	2,4-Dinitrophenoxy	50%	152—155°	— 64°
3 c	Pentachlorphenoxy	56%	140—142°	— 35°
3 d	2-Methyl-4,6-dinitrophenoxy	65%	140—141°	— 38°

übertragen, doch schienen diese Abgangsgruppen keinen präparativen Vorteil gegenüber der p-Nitrophenylester-Gruppierung zu bieten, so daß in der Folge nur mit letzterer weitergearbeitet wurde. Ersetzte man *NaH* als Base durch N-Äthyl-diisopropylamin, erreichten die Ausbeuten an isoliertem **4** 84% d. Th.

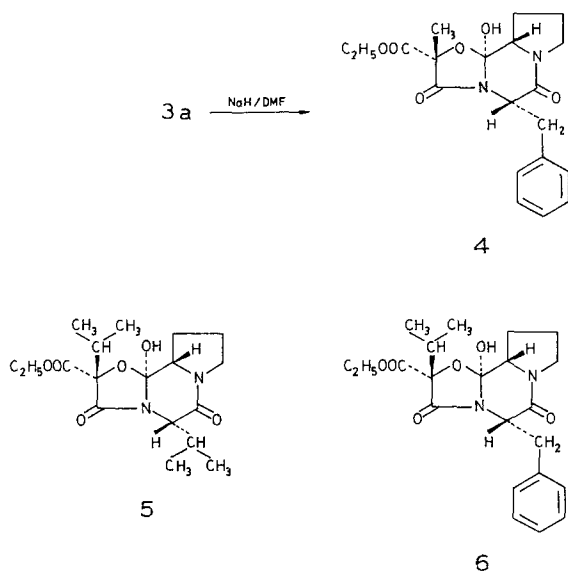
Die von *Lucente* et al.⁶ angewendeten Bedingungen zur Synthese von N-Cyclolen des Typs **K** — wäßriger Carbonatpuffer in Dioxan — erbrachten in unserem Falle neben ca. 10% Ausgangsmaterial ebenfalls 12% d. Th. an reinem Cyclolester **4** nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsprodukte. Verbindung **4** erwies sich nach all diesen Cyclisationsbedingungen als physikalisch völlig identisch mit authentischem Vergleichsmaterial^{2a}.

Auf analoge Weise konnten auch, ausgehend von (*S*)-(+)-Isopropylbenzyloxy-malonsäureäthylesterchlorid¹ [**B**, $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], die Cyclolester des Ergocornins **5** und des Ergocristins **6** in ca. 35% (total über 6 Stufen) kristallin isoliert werden. Für die Synthese von **5** wurde dabei in der 1. Stufe L-Phe—OBz durch L-Val—OBz (vgl. Schema III) ersetzt. Auch diese beiden Cyclolester **5** und **6** waren völlig identisch mit authentischem Vergleichsmaterial¹. Damit konnte ein neuer, ergiebiger Zugang zu diesen wichtigen Schlüsselverbindungen zur Synthese von Mutterkorn-Peptidalkaloiden gefunden werden.

Es war für uns natürlich von Interesse, mehr über die Anwendungsbreite dieser neuen Synthese zu erfahren. Deshalb stellten wir nach

obiger Methode das acylierte Dipeptid **7** her, bei welchem das terminale Prolin durch L-Phenylalanin ersetzt ist (Schema V). In diesem Fall führte die Synthese des entsprechenden p-Nitrophenylesters **9** über das kristallin faßbare Azlacton **8**, dessen Struktur durch die charakteristische IR-Bande bei 1830 cm^{-1} und die Anwesenheit von vier sp^2 -hybri-

Schema IV

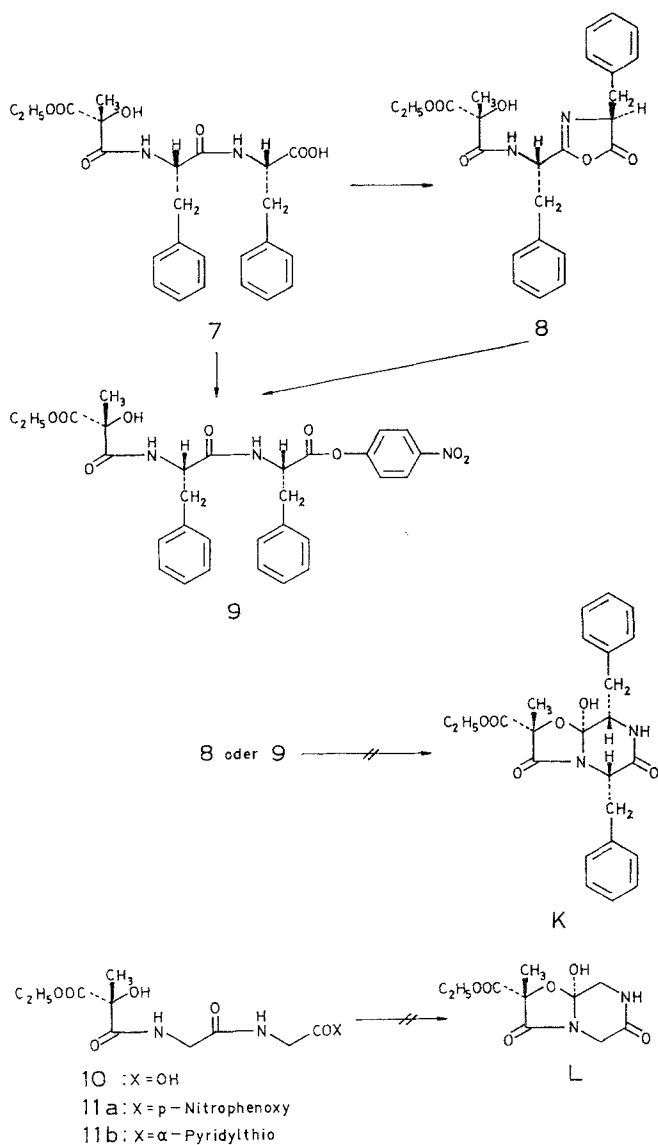


disierten C-Atomen im ^{13}C -NMR-Spektrum gesichert erscheint. Auch in dessen 100-MHz-H-NMR-Spektrum sind alle Signale mit der Stereoformel **8** vereinbar.

Die Überführung des Azlactons **8** in den ebenfalls einheitlichen aktivierten Ester **9** gelang erst beim Erwärmen auf $40\text{--}50^\circ$ mit einem Überschuß an Phenolkomponente, wodurch in Analogie zur Literatur⁷ Racemisierung des Azlactonteils weitgehend vermieden werden konnte. Arbeitete man mit weniger als 1,2 Äquivalenten an p-Nitrophenol, konnte man praktisch kein kristallines **9** mehr isolieren. Das Dipeptid **7** ließ sich aber auch in guten Ausbeuten im Eintopfverfahren in **9** überführen, wenn man die Reaktion $7 \rightarrow 8$ zunächst bei 0° beließ und vor der Aufarbeitung noch 30 Min. auf 50° erwärmte.

Die Verbindungen **8** und **9** haben wir anschließend unter den verschiedensten Bedingungen zum Cyclolester der Formel **K** zu cyclisieren versucht. Sowohl in protischen wie aprotischen Lösungsmitteln ver-

Schema V



schiedener Polarität, *Lewissäure*- oder basenkatalysiert, beobachteten wir lediglich eine unspezifische Zersetzung und waren nicht in der Lage, ein konkretes Reaktionsprodukt durch chromatographische Reinigung zu erhalten.

Auch der aktivierte Ester **11 a**, aus dem acylierten Dipeptid **10** mit endständigem Glycin leicht direkt und ohne nachweisbare Azlactonbildung zugänglich, verhielt sich ähnlich. Es konnte keine Cyclolbildung (zu **L**) erzwungen werden. Deshalb können keine sterischen Faktoren für das Mißlingen der Reaktion $9 \rightarrow \mathbf{K}$ verantwortlich gemacht werden.

Zur Abklärung, ob die Synthese des Cyclolesters **L** vielleicht über eine primäre Lactonbildung zu erreichen wäre, haben wir auch den 2-Pyridylthiolester **11 b** hergestellt und in situ nach *Corey et al.*⁸ zu cyclisieren versucht. Auch mit dieser, zur Knüpfung von Makrolid-Lactonbindungen hochwirksamen Methode gelang es uns nicht, einen Cyclolester **L** aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren.

Unter Berücksichtigung dieses Befundes läßt sich das Lacton **L** (Schema II) mit 9gliedrigem Ring als Zwischenprodukt für den Ring-schluß zu den Cycloleestern **4–6** mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Dies ist in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß die Cyclisierung zu **4** sogar in 10proz. Lösungen noch mit erstaunlich guten Ausbeuten verläuft.

Es besteht demnach eine interessante Parallele zwischen der Anwendungsbreite der oben beschriebenen Methode zur Synthese von Cycloleestern und der Variationsbreite der aus natürlichen Quellen isolierten Alkaloide dieses Typs. Alle bisher bekannten Mutterkorn-Peptidalkaloide mit Cyclolstruktur enthalten nämlich L-Prolin im tricyclischen Peptidteil. Daraus könnte man schließen, daß auch in der Biogenese dieser Verbindungen eine Stufe über ein lineares Lysergyl-tripeptid mit endständigem Prolin durchlaufen wird. Dies ist auch in Übereinstimmung mit den gegenwärtig vertretenen Hypothesen über die Biogenese der Mutterkorn-Peptidalkaloide⁹.

Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden im offenen Röhrchen auf einer Schmelzpunktsapparatur nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer, Modell 21, die H-NMR-Spektren auf einem Varian-HA-100-Gerät, die ¹³C-NMR-Spektren auf einem Bruker-HX-90 E-Spektrometer (mit *TMS* als interner Referenz) aufgenommen. Die $[\alpha]_D^{20}$ -Werte wurden im Perkin-Elmer-Polarimeter 141 mit automatischer Ablesung bestimmt. Wir danken Herrn *H. R. Loosli* von unserer physik.-chemischen Abteilung für seine Hilfe bei der Interpretation der ¹³C-NMR-Spektren.

Darstellung der Verbindungen

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-L-phenylalanin (**1**)

12,75 g (50 mMol) L-Phe-OBz als Base wurden in 250 ml absol. CH₂Cl₂ bei 0° mit 12,9 ml (75 mMol) N-Äthyl-diisopropylamin versetzt. Anschlie-

Bend tropfte man unter Rühren eine Lösung von 13,5 g (50 mMol) (*S*)-(+)-Methyl-benzyloxy-malonesterchlorid^{2a} in 50 ml absol. CH_2Cl_2 zu und rührte 1 Stde. bei dieser Temp. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch kalt mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Lösen des öligen Rückstandes in 450 ml Essigester wurde mit 10 g Pd-C (10% Pd)-Katalysator bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert, wobei ca. 100 mMol H_2 aufgenommen wurden. Nach Filtration und Einengen des Filtrates verblieben ca. 14,8 g praktisch reines **1** als farbloses Harz.

Brucinsalz: Aus absol. Essigester, Schmp. 110—112°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6 \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 64,9, H 6,4, N 6,0, O 22,7.
Gef. C 64,8, H 6,9, N 5,9, O 22,9.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-L-phenylalanyl-L-prolin (**2**)

14,8 g des obigen Harzes wurden in 300 ml Essigester bei Raumtemp. gelöst und nach Zugabe von 13,5 g (100 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol 10 Min. gerührt. In die fast klare Lösung trug man anschließend 10,3 g (50 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid (*DCC*) ein und rührte noch 10 Min. Zuletzt wurde eine Lösung von 10,3 g (50 mMol) L-Pro—OBz als Base in 50 ml Essigester zutropft. Nach 90 Min. Rühren bei dieser Temp., Filtration und Eindampfen des Filtrates konnten durch Aufnehmen in Äther noch letzte Spuren von Dicyclohexylharnstoff (*DCH*) entfernt werden. Die äther. Phase wurde mit kalter 1*N*-HCl, NaHCO_3 -Lösung und Eiswasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes in 300 ml Essigester wurde mit 5 g Pd-C (10% Pd) unter Normalbedingungen hydriert. Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels und anschließendes Kristallisieren aus Essigester/Äther erbrachten 16,25 g (80,0%, bez. auf L-Phe—OBz) fast reines **2** vom Schmp. 109—111°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^\circ$ ($c = 0,75$, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Ber. C 59,1, H 6,4, N 6,9.
Gef. C 59,0, H 6,5, N 6,7.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-L-phenylalanyl-L-prolin-*p*-nitrophenylester (**3 a**)

Eine Lösung von 2,03 g (5 mMol) **2** in 40 ml Essigester wurde der Reihe nach mit 1,39 g (10 mMol) *p*-Nitrophenol und 1,03 g (5 mMol) *DCC* versetzt und 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat mit 1*N*- Na_2CO_3 - und gesätt. NaHCO_3 -Lösung sorgfältig gewaschen und getrocknet. Der Aktivester **3 a** kristallisierte nach Einengen der organ. Phase und Verdünnen mit Isopropyläther. Man erhält 1,73 g (66%) gelbliche Kristalle, Schmp. 124—126°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$. Ber. C 59,2, H 5,5, N 8,0, O 27,3.
Gef. C 59,1, H 5,6, N 8,0, O 27,2.

NMR (100 MHz in CDCl_3 und $\text{DMSO}-d_6$): Rotamere, die bei 100° in Diastereomerengemische übergehen.

Die aktivierten Ester **3 b** bis **3 d** wurden analog hergestellt (Tab. 1).

*Cyclocarbonsäureäthylester des Ergotamins (4)*a) *Im System NaH/DMF*

1,05 g (2 mMol) **3 a** in 25 ml absol. Dimethylformamid (*DMF*) wurden bei 0° unter Rühren mit 2,5 mMol NaH (als ölige Suspension) versetzt. Nach 2 Stdn. hydrolysierte man unter starkem Kühlen mit NaHCO₃-Lösung und verteilte kalt zwischen 1*N*-Na₂CO₃/CH₂Cl₂. Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte 0,7 g eines kristallinen Rohproduktes, das an 20 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit 0,7% Äthanol in CH₂Cl₂ wurden 580 mg (74,8%) des reinen Cyclolesters **4** nach Kristallisation aus Iso-propyläther in langen, farblosen Prismen, Schmp. 135–136°, eluiert. Mischschmelzpunkt mit Vergleichsmaterial^{2a} keine Depression. $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ ($c = 1$, Äthanol), $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 0,2$, Pyridin).

NMR (100 MHz in CDCl₃): Deckungsgleich mit authent. Vergleichsmaterial.

b) *Mit N-Äthyl-diisopropylamin als Base*

Durch Stehenlassen einer Lösung von 1,05 g (2 mMol) **3 a** in 25 ml *DMF*, nach Eintragen von 3,4 ml (ca. 20 mMol) N-Äthyl-diisopropylamin, über Nacht. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) und man erhielt 653 mg (84%) an reinem **4**.

c) *Ringschluß in wäßr. Pufferlösung analog nach Lucente⁶*

200 mg (0,38 mMol) **3 a** wurden in 15 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit 5 ml Carbonatpuffer pH = 10 (0,1 Mol NaHCO₃ + 0,1 Mol Na₂CO₃ in 1 l H₂O) versetzt. Nach 3½ Stdn. wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und zwischen 1*N*-Na₂CO₃/CH₂Cl₂ verteilt. Aufarbeitung wie oben lieferte 140 mg Reaktionsprodukt, welches an 14 g Kieselgel chromatographiert wurde. Neben 40 mg Mischfraktionen, aus welchen 20 mg (10%) reines **3 a** aus Äther kristallisierten, konnten nach fraktionierter Kristallisation entsprechend angereicherter Fraktionen 18 mg (12%) fast reiner Cyclolester **4**, Schmp. 134–136°, isoliert werden. $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,5$, Äthanol).

Synthese des Cyclolesters des Ergocornins (5)

Alle Stufen wurden im 20 mMol-Maßstab analog zur oben beschriebenen Synthese von **4** durchgeführt. Dabei verwendete man in der 1. Stufe (*S*)-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonesterchlorid¹ und L-Val-OBz als Reaktionspartner. Da keine kristallinen Zwischenprodukte isoliert werden konnten, wurden die einzelnen Stufen jeweils als Rohprodukte weiterverarbeitet. Man erhielt, nach Ringschluß des öligen N-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-carbäthoxyisovaleryl]-L-valyl-L-prolin-p-nitrophenylesters, mittels der NaH/*DMF*-Methode 2,61 g (36,5%, über 6 Stufen) an reinem, kristallinem Cyclolester **5**, Schmp. 103–104°, $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

Synthese des Cyclolesters des Ergocristins (6)

Bei dieser ebenfalls im 20 mMol-Maßstab durchgeführten Reaktionsfolge ließ man analog in der 1. Stufe (*S*)-(+)-Isopropyl-benzyloxy-malonesterchlorid mit L-Phe-OBz reagieren. Nach Ringschluß des öligen N-[(2*R*)-

2-Hydroxy-2-carbäthoxy-isovaleryl]-L-phenylalanyl-L-prolin-p-nitrophenylesters mittels NaH/DMF wie oben erhielt man 2,8 g (34%, über 6 Stufen) an reinem, kristallinem Cyclolester **6**, Schmp. 152—154°, $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

Die Verbindungen **5** und **6** waren in allen Aspekten identisch mit unabhängig synthetisiertem Vergleichsmaterial¹.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-L-phenylalanyl-L-phenylalanin (**7**)

Verfahren analog zu **1** → **2**. Statt L-Pro—OBz setzte man in der vorletzten Stufe wieder L-Phe—OBz ein. Verbindung **7** kristallisierte in 74,5% Ausb. (bez. auf **1**) aus Essigester/Äther, Schmp. 134—137°, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

C₂₄H₂₈N₂O₇. Ber. C 63,1, H 6,2, N 6,1.
Gef. C 63,0, H 5,9, N 6,1.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-L-phenylalanyl-L-phenylalanin-azlacton (**8**)

N-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-carbäthoxy-propionyl]-L-phenylalanyl-L-phenylalanin-p-nitrophenylester (**9**)

456 mg (1 mMol) **7** wurden warm in 40 ml Essigester gelöst und nach raschem Abkühlen auf ca. 0° der Reihe nach mit 280 mg (2 mMol) p-Nitrophenol und 206 mg (1 mMol) DCC versetzt und 1 Stde. bei dieser Temp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 ml CHCl₃ verdünnt und 4mal mit eiskalter 1*N*-Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurden noch letzte Spuren an DCH entfernt. Das Azlacton **8** kristallisierte in langen farblosen Nadeln, Schmp. 115—118° aus Äther/Isopropyläther.

Ausb. 370 mg (84,4%), $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 1$, Äthanol), $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃).

Beim Versuch der Umkristallisation trat bereits Zersetzung ein.

IR (Nujol): 1650, 1830 cm⁻¹.

H-NMR (100 MHz in CDCl₃): CH₃ von Esteräthyl bei $\delta = 1,27$ t ($J = 7$ Hz), CH₃ an quart. C bei $\delta = 1,58$ s, 2mal CH₂ von Benzyl bei $\delta = 2,7$ —3,2 m, 1 Methin-CH, N—H + CH₂ von Esteräthyl bei $\delta = 3,95$ bis 4,4 m, Methin-CH bei $\delta = 4,8$ —5,1 m (gekoppelt mit Amid-NH), arom. H bei $\delta = 6,9$ —7,3.

¹³C-NMR (22,63 MHz in CDCl₃ Breitbandentkoppelung): 4 sp²-hybridisierte C-Atome bei 163,2, 169,3, 171,2 und 176,0 ppm. Vergleichsspektrum von 2-Methyl-5-benzyl-5-oxazolidinon: 2 sp²-hybridisierte C-Atome bei 161,0 und 176,8 ppm.

C₂₄H₂₆N₂O₆. Ber. C 65,7, H 6,0, N 6,4, O 21,9.
Gef. C 65,3, H 5,9, N 6,5, O 22,2.

Erwärmte man die Reaktionslösung vor der Aufarbeitung noch 30 Min. auf 50° und arbeitete wie oben beschrieben auf, so war die Azlactonbande im IR bei 1830 cm⁻¹ verschwunden. Statt der Verbindung **8** kristallisierte der gelbliche p-Nitrophenylester **9**, Schmp. 150—152° (Zers.) aus Äther in 63% Ausb. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃).

IR (Methylenbromid): 1650, 1720 und 1760 cm^{-1} .

NMR (100 MHz in CDCl_3): CH_3 von Esteräthyl bei $\delta = 1,27$ t ($J = 7$ Hz), CH_3 an quart. C bei $\delta = 1,53$ s, 2 äquiv. CH_2 von Benzyl bei $\delta = 3,12$ t ($J = 7$ Hz), CH_2 von Esteräthyl bei $\delta = 4,22$ q ($J = 7$ Hz), N—H, bei ca. $\delta = 7,0$ (von aromat. H teilweise verdeckt), aromat. H bei $\delta = 7,0$ — $7,4$ m und $8,18$ ($J = 9$ Hz), (Teil des p-Nitrophenyl-AB-Systems).

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$. Ber. C 62,4, H 5,4, N 7,3.

Gef. C 62,7, H 5,6, N 7,4.

Der aktivierte Ester **9** ließ sich auch in über 80% Ausb. durch Erwärmen des Azlactons **8** mit 2 Äquiv. p-Nitrophenol in Essigester auf 50° (30 Min.) herstellen.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-glycyl-glycin (**10**)

Verfahren analog zur Synthese von **2**. Man verwendete 2mal Gly—OBz als Base zur Kondensation. Auf den Einsatz von 1-Hydroxy-benzotriazol zur Vermeidung von Racemisierung wurde naturgemäß verzichtet. Das acylierte Dipeptid **10** kristallisierte aus Essigester in 55,7% (bez. auf Gly—OBz), Schmp. 100 — 105° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5^\circ$ ($c = 1$, Methanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$. Ber. C 43,5, H 5,8, N 10,1.

Gef. C 43,3, H 5,9, N 9,8.

N-[(2*R*)-2-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-propionyl]-glycyl-glycin-p-nitrophenyl-ester (**11 a**)

Verfahren analog zur Herstellung von **9**. Als Lösungsmittel erwies sich das Gemisch von Essigester/*DMF* = 6 : 1 als vorteilhaft. **11 a** kristallisierte in 49,7% Ausb. aus Essigester/Äther, Schmp. 116 — 120° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4^\circ$ ($c = 1$, Methanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$. Ber. C 48,4, H 4,8, N 10,6.

Gef. C 48,7, H 5,0, N 10,7.

Cyclisierungsversuch mit dem 2-Pyridylthiolester (**11 b**) nach Corey⁸

276 mg (1 mMol) **10**, 395 mg (1,5 mMol) Triphenylphosphin und 330 mg (1,5 mMol) 2,2'-Dipyridyldisulfid wurden bei Raumtemp. in 100 ml absol. Xylol unter Sauerstoffausschluß gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 5 Std.). Bei Versuchen, aliquote Teile dieses Reaktionsgemisches zu cyclisieren (weil der so entstandene 2-Pyridylthiolester **11 b** nicht rein isoliert werden konnte), konnten weder beim Erhitzen bis auf 140° noch nach Zugabe von $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$, oder bei Behandlung des Eindampfrückstandes mit Base, wie oben, in *DMF* als Lösungsmittel, definierte Reaktionsprodukte isoliert werden.

Literatur

- ¹ P. A. Stadler, St. Guttman, H. Hauth, R. L. Huguenin, Ed. Sandrin, G. Wersin, H. Willems und A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1549 (1969).
- ² a) A. Hofmann, H. Ott, R. Griot, P. A. Stadler und A. J. Frey, *ibid.* **46**, 2306 (1963); b) P. A. Stadler, A. J. Frey, H. Ott und A. Hofmann, *ibid.* **47**, 1911 (1964); c) W. Schlientz, R. Brunner, P. A. Stadler, A. J. Frey

und *A. Hofmann*; *ibid.* **47**, 1921 (1964); d) *P. Stütz, P. A. Stadler* und *A. Hofmann*, *ibid.* **53**, 1278 (1970).

³ *R. G. Griot* und *A. J. Frey*, *Tetrahedron* **19**, 1661 (1963).

⁴ *A. Stoll*, *Helv. Chim. Acta* **28**, 1283 (1945).

⁵ Vgl. *L. A. Cohen* und *B. Witkop*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6595 (1955).

⁶ *G. Lucente* und *A. Romeo*, *Chem. Commun.* **1971**, 1605; *G. Lucente, A. Romeo* und *G. Zanotti*, *Experientia* **31**, 17 (1975).

⁷ *J. Kovacs, L. Kisfaludy, M. Q. Ceprini*, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 183 (1967).

⁸ *E. J. Corey* und *K. C. Nicolaou*, *ibid.* **96**, 5614 (1974).

⁹ *H. G. Floss, M. Tscheng-Lin, H. Kobel* und *P. A. Stadler*, *Experientia* **30**, 1370 (1974).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. P. Stütz

Sandoz AG

Pharma Departement

Chemische Forschung

CH-4002 Basel

Schweiz