

Forschung, Wissenschaft

Die Umlagerung der Addukte von Säuren an Push-Pull-Acetylene Ihre Anwendung in der Peptid-Synthese*,**

Markus Neuenschwander*** und Urs Stämpfli
Institut für Organische Chemie, Universität Bern

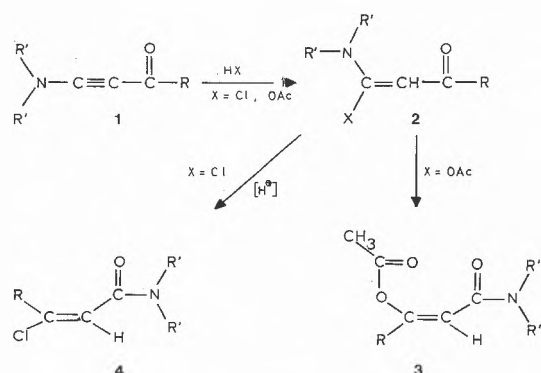
Abstract

Push-pull-acetylenes (1) react rapidly and smoothly with proton acids to yield 3-dialkylamino-3-X-acrylic derivatives, which rearrange under very mild conditions (and in the case of the adducts of carboxylic acids quantitatively) to 3-X-N,N-dialkyl-acrylamides. After a literature survey of earlier findings concerning this rearrangement, the synthesis of push-pull-acetylenes and the course of addition of proton acids to the acetylenes is summarised. The main part deals with the preparative applications and the mechanistic aspects of the rearrangement. This reaction plays an important role in peptide synthesis by means of push-pull-acetylenes.

1. Einleitung

Vor wenig mehr als 10 Jahren gelang uns eine einfache Synthese von Push-Pull-Acetylenen (1) [2]. Damit wurde der Zugang zu substituierten Aminoacrylderivaten (2) eröffnet, die sich als dipolare Olefine mit zusätzlicher Abgangsgruppe X durch eine hohe Reaktivität auszeichnen sollten. Besonders attraktiv schien uns die Umsetzung von 2 mit einem weiteren Äquivalent Acetylen 1 zu sein, die grundsätzlich zu Push-Pull-Cyclobutadienen führen könnte. Diese Versuche,

Schema 1:



Neuenschwander und Hafner (1968)

* Eingegangen am 21. Mai 1979. Vortrag, gehalten an verschiedenen chemischen Instituten der Schweiz und Deutschlands.

** 17. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate. 16. Mitteilung [1].

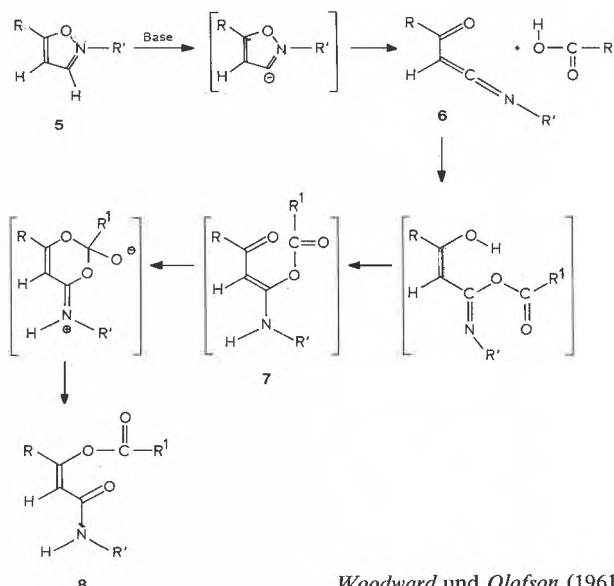
*** Prof. M. Neuenschwander, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, CH-3012 Bern, Freiestrasse 3.

die später auf etwas anderem Wege zum Ziel führten [3], scheiterten zunächst an einer überraschenden Umlagerung [4]: Sowohl die Addukte von HCl (2, X = Cl) wie diejenigen von Essigsäure (2, X = OAc) lagern sich spätestens beim Aufarbeiten in 3-Chlor- bzw. 3-Acetoxy-acrylamide um (Schema 1).

In der Literatur finden sich Hinweise auf Umlagerungen desselben Typs, die allerdings vor 1960 entweder nicht erkannt oder mechanistisch falsch interpretiert worden sind.

1902 entdeckten Claisen und Mumm [5], dass sich N-Methyl-5-phenyl-isoxazoliumsalze 5 mit Natriumacetat in wässriger Lösung sehr leicht umsetzen. In der Folge wurde die Anwendungsbreite der Reaktion abgesteckt [6-9] und für die Struktur der Reaktionsprodukte das Imino-Tautomere von 7 angenommen. Wie Woodward und Olofson 1961 nachwiesen, tritt jedoch bei der Reaktion von Isoxazoliumsalzen mit Carboxylaten eine Umlagerung zu 3-Acyloxyacrylsäureamiden 8 ein [10]. Der in Schema 2 wiedergegebene Mechanismus [11] konnte teilweise durch kinetische Messungen, D-Austausch sowie insbesondere durch spektroskopischen Nachweis des intermediär

Schema 2:

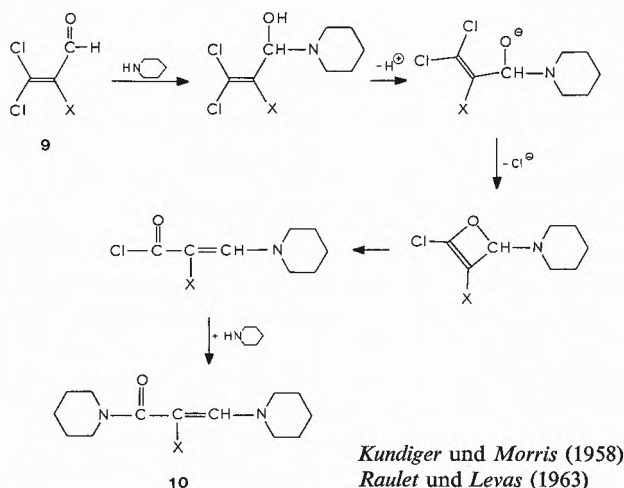


Woodward und Olofson (1961)

gebildeten Acylketenimins **6** [12] gestützt werden. Ein direkter Nachweis der mechanistisch plausiblen Zwischenstufe **7** gelang nicht.

1958 beobachteten *Kundiger* und *Morris* [13], dass sich 3,3-Dichlor-methacroleine **9** ($X=CH_3$) in Gegenwart eines grossen Piperidin-Überschusses bei 0–20° zu 3-Piperidinomethacrylsäure-piperidid **10** ($X=CH_3$) umsetzen und postulierten den in Schema 3 wiedergegebenen Reaktionsablauf.

Schema 3:

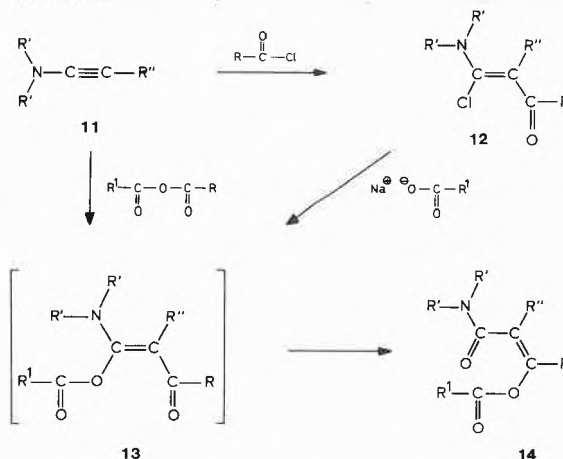


Raulet und *Levas* [14] erweiterten die Reaktion auf 2,3,3-Trihalogen-acroleine und ersetzten die mechanistisch denkbare 1,3-O-Verschiebung von Schema 3 durch eine 1,3-H-Verschiebung. Im Lichte der heutigen Erkenntnisse werden diese Reaktionen durch eine *Michael*-Addition von Piperidin an 3,3-Dihalogen-acrolein **9** eingeleitet. Sie sind als Umlagerung von 3-Halogen-substituierten Aminoacrylderivaten zu formulieren, eine Reaktion, die von *Raulet* und *Levas* [14] wegen wenig wahrscheinlicher Folgeschritte («transpositions peu vraisemblables») verworfen worden war.

Wie *Viehe* gezeigt hat, lassen sich alkyl- oder aryl-substituierte Inamine **11** mit Acylhalogeniden sehr leicht umsetzen [15]. Angesichts der grossen strukturellen Ähnlichkeit der Reaktionsprodukte **12** mit den Addukten **2** überrascht, dass die Verbindungen **12** bei Wasserausschluss als recht stabil beschrieben worden sind [16, 17]. 1967 wiesen *Weygand* und *Steglich* nach, dass Inamine auch durch Anhydride acyliert werden können [18]. Dabei stellte *Steglich* unabhängig von uns fest, dass 4-Acyloxy-4-dialkylamino-butenone **13** nicht stabil sind, sondern sich sehr leicht zu 3-Acyloxy-methacrylsäureamidinen **14** umlagern [19]. Dieselben Produkte gewinnt man auch durch Umsetzung der nach *Viehe* gewonnenen acylierten Inamine **12** mit Carbonsäuresalzen (Schema 4) [19].

Abschliessend sei auf die Pentadienal-1,5-Sauerstoff-Verschiebung **15** \rightarrow **18** hingewiesen, die 1957 von *Roedig* entdeckt [20, 21] und deren präparative An-

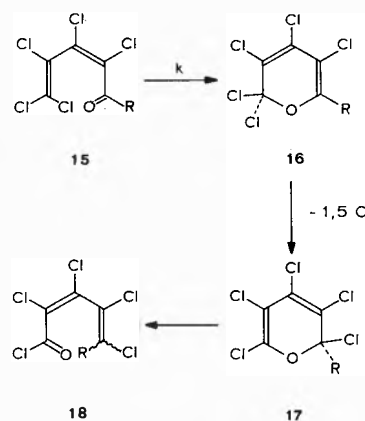
Schema 4:



Steglich et al. (1968)

wendungsbreite [22–25], sterischen Anforderungen [26–32] und Mechanismus [33] in den vergangenen 20 Jahren von *Roedig* und Mitarbeitern eingehend untersucht worden sind (Schema 5).

Schema 5:



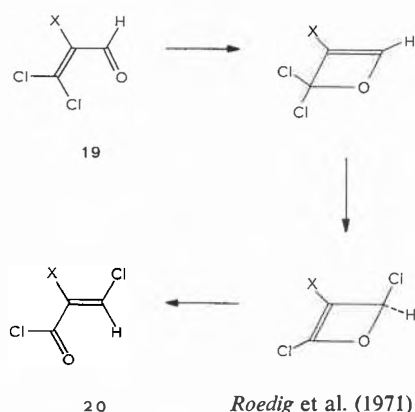
Roedig et al. (1957)

Dabei gelang der Beweis, dass die Umlagerung in einem Platzabtausch des Sauerstoffs mit einem Chloratom an den Kettenenden des Pentadien-carbonyl-Systems besteht. Die Umlagerung verläuft 1. Ordnung, ihre Geschwindigkeit wird nur wenig von der Solvens-Polarität beeinflusst. Die stark negative Aktivierungsentropie stützt die Bildung einer zyklischen Zwischenstufe **16** im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Die mechanistisch plausiblen Pyran-Zwischenstufen **16** und **17** konnten in einzelnen Fällen spektroskopisch nachgewiesen werden [34, 35].

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass die vinylogenen Perchlor-heptatrienale keine 1,7-O-Verschiebung eingehen [36], während einzelne hochhalogenierte Propenale **19** nur unter drastischen Bedingungen (80–135°, Katalyse durch V_2A -Katalysatoren bzw. Lewis-Säuren) zu einer Umlagerung zu subst. Acrylsäurechloriden **20** befähigt sind. Für diese Reaktion

werden Oxeten-Zwischenstufen sowie ein 1,3-Cl bzw. 1,3-O-Shift für möglich gehalten (Schema 6) [37].

Schema 6:



2. Synthese von Push-Pull-Acetylenen 1¹

Push-Pull-Acetylene sind Acetylene mit starken Elektronendonator- und Elektronenakzeptorgruppen. Als Push-Gruppe bietet sich vor allem die Dialkylamino-Funktion an, während als Pull-Gruppen -M-Substituenten (z.B. Carbonyl-, Cyano-, Nitrogruppen) in Frage kommen.

Zur Synthese von Push-Pull-Acetylenen sind bisher die in Schema 7 wiedergegebenen Verfahren zur Anwendung gekommen. Einmal können Enamin-carbonylverbindungen sehr einfach durch Bromierung/Eliminierung in Push-Pull-Acetylene übergeführt werden [2, 39, 40] (*Methode 1*). Einen ähnlichen Weg haben Buyle und Viehe [41] ausgehend von 2,3-Dihalogen-enamin-carbonylderivaten an zwei Beispielen realisiert (*Methode 2*). Allerdings sind die Edukte nur in mehrstufigen Synthesen aus Inaminen zugänglich.

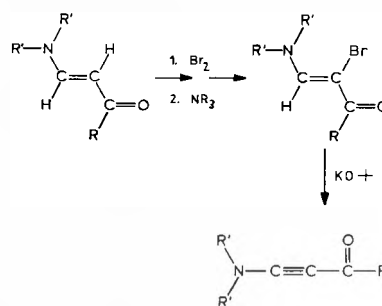
Eine zweite Gruppe von Synthesen geht von Edukten aus, die bereits das Inamin-System enthalten. So haben Kuehne und Sheeran [43] erstmals gezeigt, dass sich Lithium-Derivate von Inaminen [44] elegant acylieren lassen [45, 46] (*Methode 3*). Grosse Bedeutung dürfte der von Himbert [47] entdeckten Acylierung von Stannyl-Inaminen zukommen (*Methode 4*), da sich die dipolaren Primäraddukte unter Verlust von Stannylchlorid leicht in Push-Pull-Acetylene umwandeln lassen.

Synthesen von Acetylenen des Typs 1 können auch von Edukten ausgehen, bei welchen bereits die -M-Gruppe an die Acetylen-Einheit fixiert ist. Nach Sasaki und Kojima [48] kann das Halogen-Atom von Chlorpropionitril bei tiefen Temperaturen gegen die sekundäre Aminofunktion ausgetauscht werden (*Methode 5*): Das erste phosphorhaltige Push-Pull-Acetylen wurde bereits 1965 von Ionin und Petrov [49] aus Chloracetylenphosphorsäureester bereitet.

¹ eine ausführliche Diskussion der Syntheseverfahren ist andernorts geplant [38].

Schema 7: Synthese von Push-Pull-Acetylenen

1. Bromierung/Eliminierung von Enamin-Carbonylverbindungen



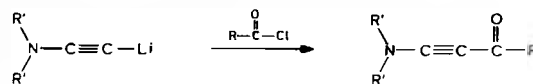
Hafner und Neuenschwander

2. Halogen-Eliminierung aus Dichlor-enamin-carbonylverbindungen



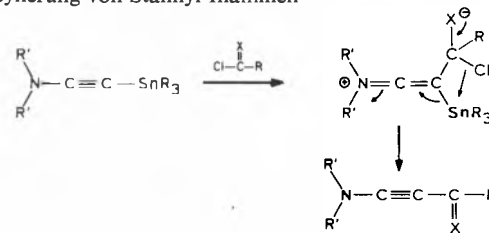
Buyle und Viehe

3. Acylierung von Inamin-Lithium-Derivaten



Kuehne und Sheeran

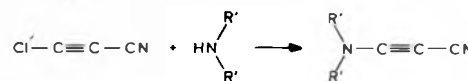
4. Acylierung von Stannyl-Inaminen



Himbert

X = O, NR''

5. Halogenaustausch bei Halogen-Propionitriden

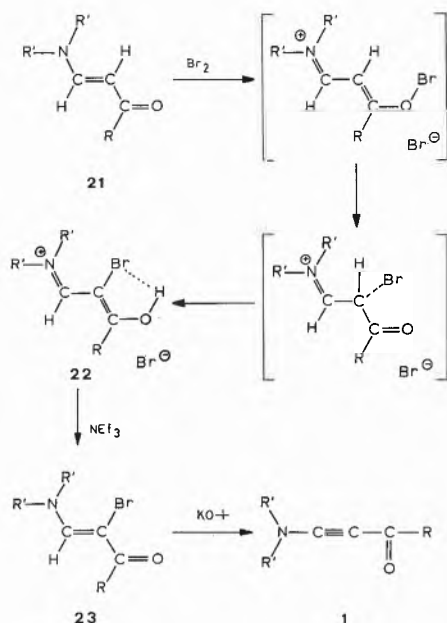


Ionin und Petrov
Sasaki und Kojima

Abschliessend sei noch Dichlormethylen-iminiumchlorid erwähnt, das als vielseitiges Reagens auch zur Synthese von Dimethylamino-propionitril-dimethylamid herangezogen worden ist [50, 51].

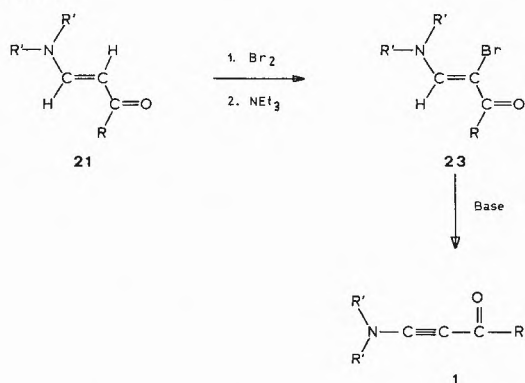
Von den in Schema 7 zusammengefassten Verfahren zur Synthese von Push-Pull-Acetylenen hat die von Hafner und Neuenschwander entwickelte *Methode 1* [2] bisher die grösste Anwendungsbreite gefunden [39, 40]. Sie geht von den entsprechenden Olefinen aus, die

Schema 8:



bereits Push- und Pull-Gruppe im Molekül enthalten. Die Bromierung der Enamin-carbonylverbindungen (**21**) verläuft ausserordentlich schnell² und führt quan-

Schema 9:



	R	R'	R''		R	R'	R''
a	H	CH ₃	CH ₃	h		CH ₃	CH ₃
b	H	CH ₃		i		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	k		CH ₃	CH ₃
d	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	l		CH ₃	CH ₃
e	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		m		CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
f	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	n		CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
g	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃				

² Die Geschwindigkeit der Bromierung ist so gross, dass die Kinetik der Bromierung einfacher Olefine **21** selbst in Stopped-flow-Apparaturen nicht gemessen werden kann [52]. Spekulativ nehmen wir an, dass im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nach Schema 8 eine O-Bromierung eintritt, wobei das π -System zunächst voll erhalten bleibt. Übertragung von Brom auf C(2) führt zu **22**.

titativ zu den Hydrobromiden **22**, deren Struktur NMR-spektroskopisch bewiesen worden ist [56]. Nach Zugabe von Triäthylamin isoliert man in fast quantitativer Ausbeute mit hoher Stereoselektivität [57] 2-Brom-3-dialkylamino-acrylderivate **23**. Bei der nachfolgenden Umsetzung mit starken Basen wird HBr eliminiert, und man gewinnt die Acetylene **1** mit insgesamt 51–80% Ausbeute [2, 39, 40].

Methode 1 besitzt folgende Vorteile: Einmal sind die Push-Pull-Olefine **21** gut zugänglich und bei Raumtemperatur beständig. Sie erlauben eine fast beliebige Variation der Push- und Pull-Gruppen. Des weiteren verläuft die Reaktionssequenz $21 \rightarrow 23 \rightarrow 1$ präparativ sehr einfach, unter schonenden Bedingungen und meist mit hohen Ausbeuten.

3. Bemerkungen zur Stabilität und Reaktivität von Push-Pull-Acetylenen

Im Hinblick auf die synthetische Anwendung eines Reagens' ist eine genügende thermische Stabilität der Verbindung sehr wesentlich. Die ersten isolierten Push-Pull-Acetylene **1a** und **1c** [2] erwiesen sich jedoch als recht polymerisationsempfindlich [58]³. Deshalb wurden Versuche unternommen, die thermische Stabilität der Acetylene **1** zu verbessern [40], ohne die Reaktivität gegenüber Säuren wesentlich zu beeinträchtigen. Dies gelingt vor allem durch Ersatz des aliphatischen Restes R durch einen p-substituierten Aromaten. Von den nach *Methode 1* bisher bereiteten Push-Pull-Acetylenen (vgl. Schema 9) hat sich das bei 20° stabile kristalline 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on **1m** als Peptidreagens gut bewährt [1].

Push-Pull-Acetylene werden von Inamin-Chemikern oft als Inamine eingestuft [17, 44]. Dies ist nur bedingt richtig. Denn tatsächlich enthalten Push-Pull-Acetylene die Bausteine von Alkinaminen **24** und Alkincarboxylverbindungen **25**. Vergleicht man die Eigenschaften der Acetylene **1** mit denjenigen von Inaminen **24**, so sind sowohl graduelle wie prinzipielle Unterschiede in der Reaktivität festzustellen.

Auf Grund der ausgeprägten π -Elektronendelokalisierung weisen Push-Pull-Acetylene eine deutlich geringere Basizität auf als Inamine. Dies kann sich bei Synthesen von racemisierungsanfälligen Verbindungen (z.B. Peptiden) positiv auswirken. – Die ausgeprägte π -Delokalisierung führt aber auch dazu, dass die π -Ladungsdichten an C(2) von Push-Pull-Acetylenen kleiner sind als am β -C-Atom von Inaminen: Wohl reagieren die Acetylene **1** mit *Elektrophilen* ähnlich wie

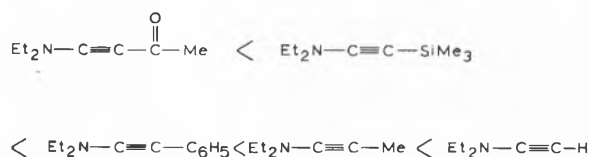
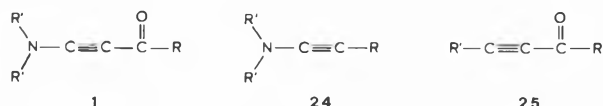
Eine analoge Reaktionsfolge könnte auch bei Diazepiniumsalzen [53, 54] gültig sein. Unser Vorschlag (Schema 8) wäre in der Lage, überraschende kinetische Befunde [55] zu erklären.

³ Immerhin ist **1c** bei – 50° monatelang haltbar. Die Verbindung kann bei Raumtemperatur bequem umgefüllt und bei 20° in Lösung zur Reaktion eingesetzt werden [39].

Inamine [38], doch ist eine deutliche Zunahme der *Selektivität* unverkennbar [44].

Im Gegensatz zu Inaminen tragen Push-Pull-Acetylene (**1**) eine Elektronenakzeptorgruppe, die sie zu *Michael-Additionen von Nucleophilen* befähigt. Es überrascht deshalb nicht, dass Push-Pull-Acetylene bereits bei Raumtemperatur (und ohne Katalysator) Amine addieren [39, 59, 60] während Inamine zu analogen Reaktionen nur bei Katalyse mit starken *Lewis-Säuren* befähigt sind.

Schema 10 [44]:



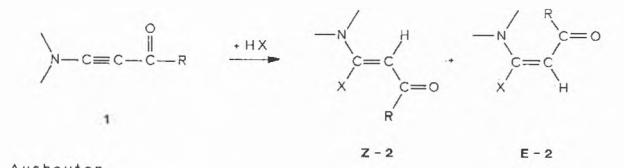
[46]

Unterschiede zu Inaminen:

- 1) Kleinere Basizität
- 2) Geringere Nucleophilie → Selektivere Reaktionen mit Elektrophilen
- 3) Unkatalysierte Umsetzungen mit Nucleophilen

4. Addition von Säuren an Push-Pull-Acetylene

Schema 11:



Ausbeuten

X = F	~60 %	R = H	> 98	< 2
X = Cl	~80 %	R = CH ₃	> 95	< 5
X = OC ₆ H ₅	~90 %	R = OCH ₃	variabel	
X = O-C(=O)-R ¹	~100 % (Umlagerung)			

Push-Pull-Acetylene **1** setzen sich mit Halogenwasserstoffsäuren sowie Phenol⁴ [61, 62] meist leicht und mit hohen Ausbeuten zu 3-X-3-Dialkylaminoacrylderivaten um. Die Addition von Carbonsäuren erfolgt in allen untersuchten Fällen annähernd quantitativ, doch tritt selbst bei -60° sehr leicht Umlagerung ein [4, 39, 63]⁵. Dabei tritt formal ein Platzabtausch zwischen Aminofunktion und dem Rest R ein (vgl. Kapitel 5).

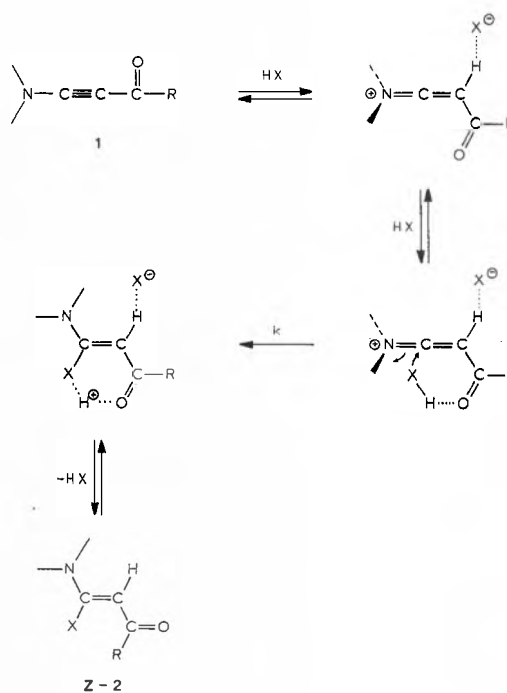
⁴ Konkurrenzversuche und kinetische Experimente zeigen, dass Phenol als Säure reagiert, wobei die Reaktionszeiten wegen der geringen Azidität ansteigen.

⁵ Bisher konnte nur das Addukt **2** von Dithioessigsäure an **1a** spektroskopisch nachgewiesen werden [65, 66].

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass sich Carbonsäuren mit weiteren funktionellen Gruppen (OH, NH₂, SH) leicht und problemlos addieren lassen [64]: Offensichtlich ist die Geschwindigkeit der Addition von Carboxylgruppen sehr viel grösser als diejenige der Addition von Aminen oder Alkoholen.

Der sterische Verlauf der Addition von Säuren ist deutlich vom Rest R der Carbonylgruppe abhängig: Bei Dimethylaminopropinal (**1a**) und 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (**1c**) tritt unter kinetischer Kontrolle mit hoher Stereoselektivität *trans*-Addition ein, während ausgehend von Dimethylaminopropiolsäure-methylester (**1f**) *cis*- und *trans*-Addukt meist in ähnlichem Ausmasse gebildet werden [62].

Schema 12:



Kinetische Untersuchungen [62] zeigen, dass die Reaktivität der Push-Pull-Acetylene in der Reihe **1a** < **1b** < **1c** ansteigt. Die Kinetik der Addition von Phenol an **1a** folgt einem Geschwindigkeitsgesetz 3. Ordnung: Die Reaktion ist 2. Ordnung bezüglich Phenol und 1. Ordnung bezüglich des Acetylen **1a**. Ferner nimmt die Additions geschwindigkeit mit zunehmender Solvenspolarität stark ab.

Diese Ergebnisse machen den in Schema 12 wiedergegebenen Mechanismus wahrscheinlich, wobei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in einer Addition einer zweiten Säure-Molekel ans protonierte Push-Pull-Acetylen besteht.

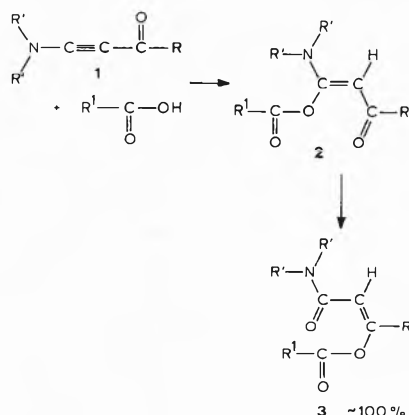
Die vorgeschlagene Reaktionsfolge erklärt auch den sterischen Verlauf der Säureaddition: Unter den gewählten aprotischen Bedingungen dürfte die zweite sich annähernde Säuremolekel bevorzugt eine Wasserstoffbrücke zur Carboxylfunktion ausbilden, deren

Bindungsstärke von R = H zu CH₃ und OCH₃ abnimmt. Damit wird die Chance für eine trans-Addition der Säure entscheidend erhöht [62].

5. Umlagerung der Addukte von Carbonsäuren

5.1. Präparative Anwendungsbreite

Schema 13:



Bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit Push-Pull-Acetylenen erwartet man nach den bisherigen Ergebnissen (Kapitel 4) mit hoher Stereoselektivität für R = H und Alkyl die trans-Addukte 2. Stattdessen isoliert man mit annähernd quantitativer Ausbeute Z-3-Acyloxy-acrylsäureamide (3, R = H) und -crotonsäureamide (3, R = CH₃). Diese bemerkenswerte Umlagerung verläuft selbst bei -50° sehr leicht und stereospezifisch. Die Umsetzung der Acetylene 1 mit Carbonsäuren kann demnach unter schonenden Bedingungen als einfache Eintopfreaktion durchgeführt werden. Wegen der quantitativen Reaktionsausbeute erübrigt sich oft eine Reinigung der Produkte 3.

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass die präparative Anwendungsbreite der Reaktion gross ist. Die Umsetzung 1 + R¹-COOH → 2 → 3 tritt bei allen untersuchten Inamin-Aldehyden und Inamin-Ketonen ein [63, 65]. Einzige Ausnahme sind Push-Pull-Acetylene mit Ester- oder Säureamidfunktionen: Hier tritt die Addition der Carbonsäure wohl mit hoher Ausbeute ein [62], doch sind die *Michael*-Addukte 2 (R = OCH₃) bzw. N(CH₃)₂ nicht zur Umlagerung befähigt.

Tabelle 1: Präparative Anwendungsbreite der Reaktion von Carbonsäuren mit Push-Pull-Acetylenen

1	Carbonsäure	% 3
<i>Variation des Acetylen</i> [63, 84]		
1a	Essigsäure	92
1c	»	95
1e	»	95
1f	»	-
1g	»	-
1h	»	98
1i	»	99
1k	»	99
1l	»	99
1m	»	98
1n	»	97

1	Carbonsäure	% 3
<i>Einfache Carbonsäuren</i> [63]		
1a	Ameisensäure	a 98
1c	»	a 98
1a	Essigsäure	92
1c	»	95
1a	Propionsäure	98
1c	»	98
1a	Buttersäure	98
1c	»	98
1a	Benzoessäure	89
1c	»	96
1a	Trifluoressigsäure	b
1c	»	b
<i>Polyfunktionelle Carbonsäuren</i> [64]		
1c	Mandelsäure	96
1c	α-Hydroxycyclohexancarbonsäure	93
1c	Glykolsäure	93
1c	Chinasäure	94
1c	D(-)-Weinsäure	98
1c	12-Hydroxystearinsäure	95
1c	Ricinelaidinsäure	95
1c	L-Serin	97
1c	Cholsäure	98
1c	p-Hydroxyphenylessigsäure	96
1c	p-Hydroxyzimtsäure	97
1c	Salicylsäure	97
1c	m-Hydroxybenzoessäure	93
1c	p-Hydroxybenzoessäure	94
1c	Anthranilsäure	96
1c	m-Aminobenzoessäure	95
1c	p-Aminobenzoessäure	93
1c	β-Mercaptopropionsäure	91

a Bei 20–40° allmählicher Zerfall unter Abspaltung von CO.

b Zersetzung des Enolesters beim Stehen bei 20°.

Ausgehend von einfachen Carbonsäuren sind die Enolester 3 durchwegs mit annähernd quantitativer Ausbeute zugänglich [63]. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass sich polyfunktionelle Carbonsäuren mit Push-Pull-Acetylenen sehr selektiv nach Schema 13 umsetzen lassen [64]: Hydroxycarbonsäuren (mit primären, sekundären und tertiären alkoholischen und phenolischen OH-Gruppen) sowie Amino- und Mercaptocarbonsäuren reagieren bei -50° rasch und quantitativ. Dies ist nicht trivial, da Amine, Alkohole und Phenole bei Raumtemperatur mit Push-Pull-Acetylenen im Sinne einer *Michael*-Addition reagieren können. Offensichtlich verläuft die Säureaddition bei Konkurrenz von COOH-, OH-, NH₂- und SH-Gruppen wesentlich rascher [64].

Die Enolester 3 sind in der Regel bei Raumtemperatur stabile, nicht hydrolyseempfindliche Verbindungen. Eine Ausnahme bilden die durch Addition von Ameisensäure oder Trifluoressigsäure gebildeten Enolester, wo beim Stehen bei Raumtemperatur Zersetzung eintritt. So zerfallen die aus Ameisensäure und Push-Pull-Acetylenen gebildeten Enolester 3a und 3c (R¹ = H) in definierter Weise unter Abspaltung von CO [63].

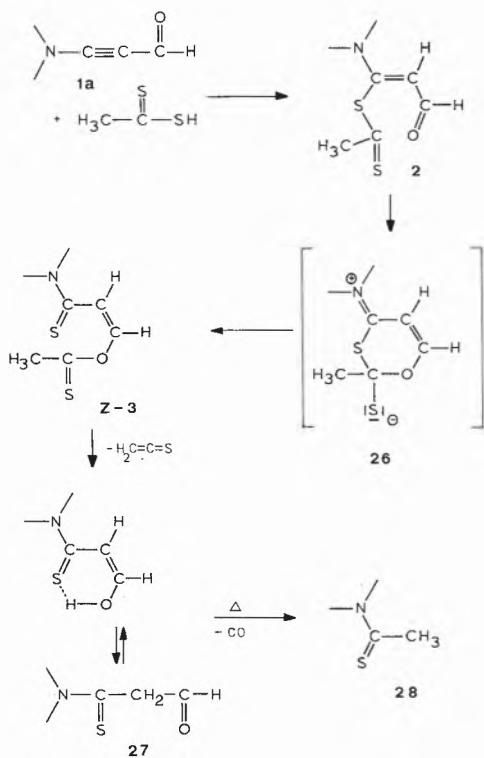
5.2. Mechanismus der Umlagerung der Carbonsäureaddukte 2

Im Hinblick auf den Mechanismus der Umlagerung sind folgende präparative Ergebnisse von Bedeutung:

- Halogenwasserstoffsäuren und Phenole⁴ gehen mit Push-Pull-Acetylenen (R = H oder Alkyl) mit hoher Stereoselektivität eine trans-Addition ein. Wenn sich Carbonsäuren gleich verhalten, so sitzt im intermediär gebildeten Enolester 2 die Acyloxygruppe in cis-Stellung zur Carbonylgruppe des Enamin-carbonylsystems.
- Der sterische Verlauf der Umlagerung ist bemerkenswert: in allen untersuchten Fällen werden innerhalb der NMR-Nachweisgrenze unter kinetischer Kontrolle stereospezifisch die Z-konfigurierten Enolester 3 gebildet.
- Die Umlagerung der Carbonsäureaddukte verläuft selbst bei Säureüberschuss und -50° ausserordentlich leicht.

Diese Befunde geben einen Hinweis darauf, dass für die Umlagerung der Carbonsäureaddukte 2 eine innermolekulare Umacylierung verantwortlich sein könnte. Da kinetische Untersuchungen wegen der Instabilität der Zwischenstufen 2 wegfielen, beschränkten wir uns auf die Untersuchung der Addition «schwefelmarkierter» Carbonsäuren [65, 66].

Schema 14:



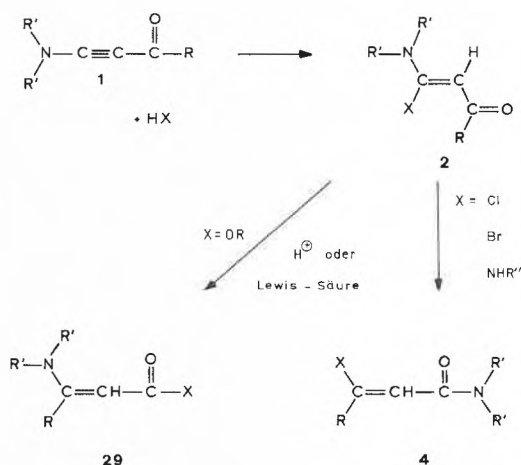
Besonders instruktiv verläuft die Addition von Dithioessigsäure an Dimethylamino-propinal 1a (Schema 14) [66]. Die Umsetzung zeigt, dass im Produkt 3 in der

Tat eine Verteilung des Schwefels eintritt, wie sie für eine Wanderung der Thioacetylgruppe an den Carbonyl-Sauerstoff zu erwarten ist: Nach kurzer Reaktion bei -80° sind im ¹H-NMR-Spektrum das Michael-Addukt 2 sowie der Z-konfigurierte Enolester 3 zu erkennen, welcher sich bereits bei -40° zu E-3 isomerisiert. Die Struktur von 3 kann sowohl spektroskopisch wie chemisch bewiesen werden. Bereits bei -20° wird Thioketen eliminiert und das Keto-Enol-Gemisch 27 gebildet. Beim Erhitzen auf 100° erhält man nach einer CO-Abspaltung N,N-Dimethyl-thioacetamid 28.

6. Umlagerung der Addukte 2 von Halogenwasserstoffsäuren, Alkoholen und Aminen

6.1. Präparative Beispiele

Schema 15:



Auch die Addukte von Halogenwasserstoffsäuren an die Push-Pull-Acetylene 1a und 1b sowie die Addukte einfacher Alkohole und primärer Amine an 1a sind zur Umlagerung befähigt, doch treten beim Vergleich mit der Reaktionsweise der Carbonsäureaddukte 2 (X = R'COO) deutliche Unterschiede zutage:

In allen untersuchten Fällen muss die Umsetzung durch Säuren oder Lewis-Säuren initiiert werden, ferner geht die für die Umlagerung 2 → 3 charakteristische hohe Stereoselektivität verloren. Da die präparativen Ausbeuten nur für die HCl-Addukte befriedigend sind, dürfte die praktische Anwendungsbreite der Reaktion recht beschränkt bleiben.

Einige bisher untersuchte Beispiele sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Es sei betont, dass die von Kundiger und Morris [13] sowie von Raulet und Levas [14] beschriebenen Umsetzungen von 3,3-Dihalogen-acroleinen und 2,3,3-Trihalogen-acroleinen mit grösster Wahrscheinlichkeit nach demselben Schema verlaufen.

6.2. Mechanismus der Umlagerung der Addukte von Halogenwasserstoffsäuren

Der für die Umlagerung der Carbonsäureaddukte 2 (X = R'COO) abgeleitete Mechanismus kann für die

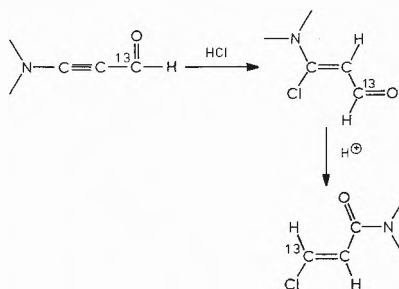
Tabelle 2: Beispiele für die Umlagerung von 3-X-3-Dialkylamino-acrylderivaten **2** [63].

1	X	Produkt	Z/E ^a	Ausbeute
1a	Cl	Cl-CH=CH-CO-N(CH ₃) ₂	< 2/98	80
1b	Cl	Cl-C(CH ₃)=CH-CO-N(CH ₃) ₂	65/35	68
1a	Br	Br-CH=CH-CO-N(CH ₃) ₂	< 2/98	20
1b	Br	Br-C(CH ₃)=CH-CO-N(CH ₃) ₂	62/38	15
1a	HN(i-C ₃ H ₇)	i-C ₃ H ₇ NH-CH=CH-CO-N(CH ₃) ₂	>95/5	ca. 30
1a	HNCH ₃	CH ₃ NH-CH=CH-CO-N(CH ₃) ₂	>95/5	ca. 5
1a	OCH ₃	(CH ₃) ₂ N-CH=CH-CO-OCH ₃	< 5/95	57
1a	OC ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N-CH=CH-CO-OC ₂ H ₅	< 5/95	55

^a Z/E-Verhältnis, das bei Katalyse mit Säuren oder Lewis-Säuren bestimmt wurde.

Addukte **2** von Halogenwasserstoffsäuren, Alkoholen und Aminen keine Gültigkeit haben, da keine Sechsring-Zwischenzustände des Typs **26** möglich sind.

Schema 16:

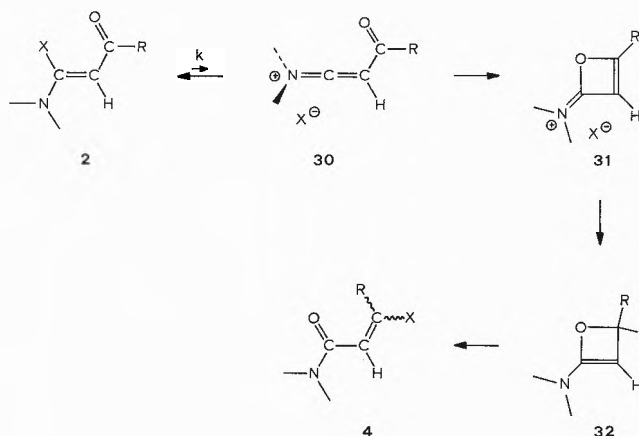


Kinetische Untersuchungen zeigen, dass die Umlagerung von 3-Chlor-3-dimethylamino-acrolein (**2**, X = Cl) in 3-Chlor-N,N-dimethyl-acrylamid durch Säuren katalysiert wird. Die Reaktion verläuft (in Gegenwart von Säurespuren) pseudoerster Ordnung, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Solvenspolarität stark zunimmt. Aus Markierungsversuchen (Schema 16) geht hervor, dass das Carbonyl-C-Atom von **2** nach der Umlagerung in Stellung 3 sitzt [66, 67]. Alle Befunde stützen den in Schema 17 wiedergegebenen Reaktionsverlauf: Geschwindigkeitsbestimmender Schritt dürfte die Ablösung von Chlorid aus dem Michael-Addukt **2** sein, die durch Säuren oder Lewis-Säuren gefördert wird. Das intermediär gebildete Vinylkation **30** lagert sich ins Immoniumoxeten **31** um. Wiedereintritt des Substituenten X und Ringöffnung des ohne Zweifel sehr reaktiven Oxetens **32** führt zu 3-X-acrylsäureamid **4**. Somit besteht die Umlagerung für X = Cl in einem Platzabtausch von Chlor und Sauerstoff, wobei der Katalysator den Austritt von Chlor (**2** → **30**) ermöglicht^{6,7} [66, 67].

⁶ Ein ähnlicher Mechanismus wird neuerdings von Roedig [37] auch für die unter wesentlich drastischeren Bedingungen ablaufende Umlagerung von halogenierten Propenalen des Typs **19** diskutiert.

⁷ Zur Erklärung der aus 3-Alkoxy-3-dialkylamino-acroleinen gebildeten 3-Dialkylamino-acrylsäureester muss angenommen werden, dass das Oxeten **32** für R = H eine 1,3-H-Verschiebung eingeht [66].

Schema 17:



7. Anwendung aktivierter Enolester zur Synthese von Amid und Peptiden

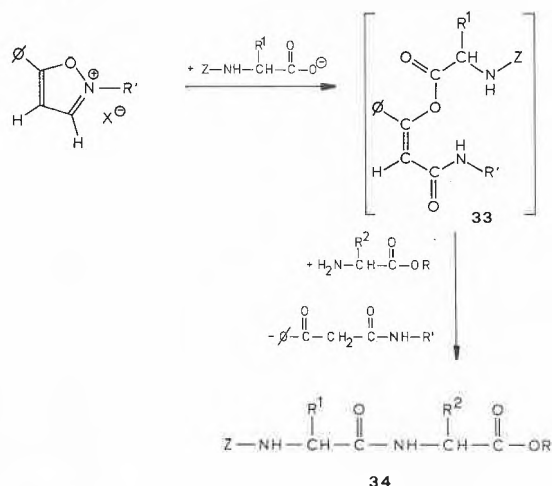
7.1. Einleitung

Die Umsetzung von Push-Pull-Acetylenen mit einfachen und polyfunktionellen Carbonsäuren führt nach Schema 13 mit annähernd quantitativer Ausbeute und hoher Stereoselektivität zu Enolestern der Struktur **3**.

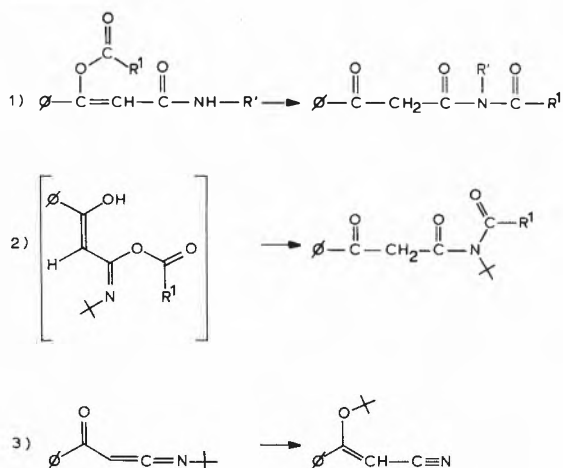
Aktivierter Ester haben in den letzten Jahren zur Synthese von Peptiden grosse Bedeutung erlangt [68]. Enolester des Typs **3** spielen bei der von Woodward, Olofson und Mayer [69, 70] entwickelten und später von Woodman weiter untersuchten Peptidsynthese über Isoxazoliumsalze eine Rolle [71–73]. Das in Schema 18 skizzierte Verfahren zeichnet sich durch eine beträchtliche Anwendungsbreite, milde Reaktionsbedingungen und nur geringe Racemisierung aus. Allerdings lassen sich Nebenreaktionen nicht immer vermeiden, sie sind vor allem auf die sekundäre Säureamidgruppe des Enolesters **33** bzw. auf die intermediär gebildeten Acylketenimine zurückzuführen (Schema 18, [74, 75]).

Auch Inamine sind von Viehe et al. zur Peptidsynthese herangezogen worden [76] (Schema 19). Auf Grund ihrer grossen Reaktionsfähigkeit haben sich Inamine als ausgezeichnete Anhydrierungsmittel bewährt [17]. Sie sind in der Lage, Carbonsäuren unter milden Be-

Schema 18:



Nebenreaktionen

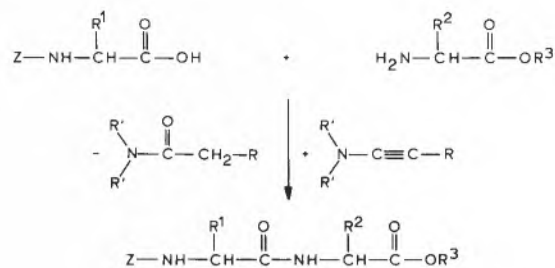


Woodward, Olofson, Mayer und Woodman

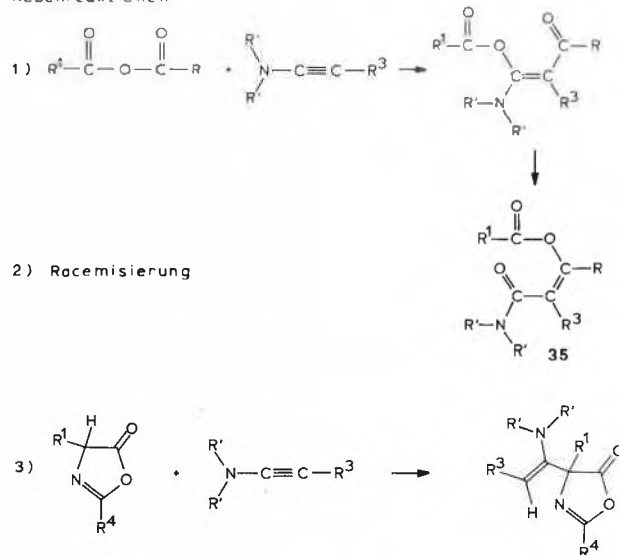
dingungen in Anhydride, Amide und Ester umzuwandeln und übertreffen die Carbodiimide in ihrer Wirkung.

Leider ist mit der erhöhten Reaktivität der Inamine eine geringere Selektivität sowie die Gefahr von Folge- oder Nebenreaktionen verbunden, die vor allem durch *Steglich* aufgeklärt wurden [19] (Schema 19). Bei exaktem Einhalten der Vorschriften (Vermeidung von Inamin-Überschuss!) kann z. B. die Racemisierung meist in Grenzen gehalten werden, doch sind nach *Weygand* [77] «Inamine zur racemisierungsfreien Verknüpfung von optisch aktiven N-geschützten Peptiden mit Aminosäureestern noch weniger geeignet als Dicyclohexylcarbodiimid».

Peptidsynthesen mittels *Push-Pull-Acetylenen* könnten im Vergleich zu den Verfahren von *Woodward* und *Viehe* grosse Vorteile aufweisen: Inamin-carbonylverbindungen **1** zeichnen sich im Vergleich zu Inaminen durch eine geringere Basizität sowie eine ausgeprägte Selektivität aus. Durch Addition von Aminosäuren an 4-Dialkylamino-butinone werden Enolester **3** mit tertiärer Amidfunktion erhalten, so dass die für Isoxazo-

Schema 19^a:

Nebenreaktionen



Viehe und Steglich

liumsalze bekannten Nebenreaktionen nicht zu erwarten sind.

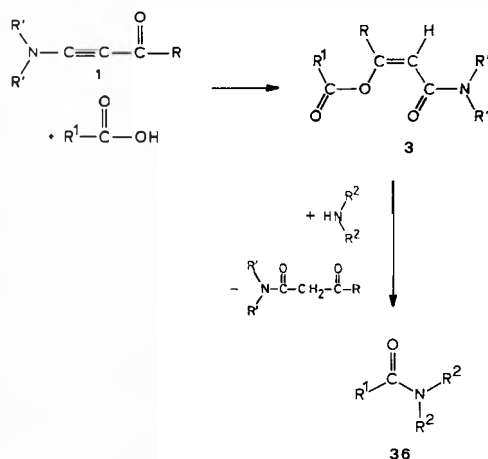
Obwohl ein erster Versuch von *Steglich* zur Verwendung eines hochsubstituierten Enolesters des Typs **35** in der Peptidsynthese fehlgeschlagen war [19, 78], schien uns die Anwendung von *Push-Pull-Acetylenen* in der Peptidsynthese erfolversprechend zu sein. Unabhängig von uns [79, 80] unternahm in letzter Zeit auch *H.-J. Gais* [81] erfolgreiche Versuche zur Anwendung von 4-Dimethylamino-3-butin-2-on (**1c**) [2] in der Peptidsynthese.

^a Die in *Nebenreaktion 1* gebildeten Enolester **35**, die im Vergleich zu den Enolestern **3** einen zusätzlichen Rest R^3 enthalten, eignen sich selbst für $R^3 = CH_3$ nicht mehr zur Peptidsynthese [19].

^b Die Umsetzung von Inaminen mit Carbonsäuren führt zunächst zu dem zu **3** analogen Enolester ($R = \text{Alkyl}$ statt CO-R), der aber im Gegensatz zu **3** mit weiterer Carbonsäure zum sym. Anhydrid reagiert. Sowohl der primär gebildete Enolester wie auch das sym. Anhydrid können mit der Aminogruppe der zweiten Aminosäure zum Dipeptid reagieren.

7.2. Synthese von Säureamiden mittels Push-Pull-Acetylenen

Schema 20:



Mit der Synthese neuer stabiler Push-Pull-Acetylene wurden eine Reihe potentieller Peptidreagenzien zugänglich, die es erlaubten, sowohl die Reaktivität des Acetylen 1 wie auch der daraus bereiteten Enolester 3 zu steuern [40].

Bereits erste Versuche zur Verknüpfung von Carbonsäuren und Aminen zeigten, dass Push-Pull-Acetylene 1 als Dehydratisierungsmittel sehr geeignet sind [82]: In allen untersuchten Fällen (Tabelle 3) gewinnt man Säureamide in einer einfachen Eintopfreaktion mit ausgezeichneten Ausbeuten (Ausnahme: Bernsteinsäure¹⁰ [83, 84]). Da die für Inamine typischen Nebenreaktionen (vgl. Schema 19 [19]) unterbleiben, sind die Reaktionsbedingungen unkritisch.

Beispielsweise kann das Acetylen 1 auch vorgelegt oder im Überschuss eingesetzt werden, was bei Inaminen nicht statthaft ist [19]. Trotz erhöhter Selektivität können schonende Bedingungen eingehalten werden. Untersuchungen mit α,β -ungesättigten Säuren lehren, dass

Tabelle 3: Mittels Push-Pull-Acetylenen synthetisierte Säureamide 36.

Acetylen	Amid 36	Ausbeute (%)
1m	CH ₃ -CO-N(C ₂ H ₅) ₂	94
1c	CH ₃ -CO-NH-i-C ₃ H ₇	95
1c	CH ₃ -CH ₂ -CO-N(C ₂ H ₅) ₂	89
1c	CH ₃ -CH ₂ -CO-NH-i-C ₃ H ₇	92
1c	H ₂ C=CH-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	87
1d	H ₂ C=CH-CO-NH-i-C ₃ H ₇	88
1d	(E) CH ₃ -CH=CH-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	95
1d	(E) CH ₃ -CH=CH-CO-NH-i-C ₃ H ₇	89
1d	H-C≡C-CO-NH-i-C ₃ H ₇	89
1d	(C ₂ H ₅) ₂ N-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-N(C ₂ H ₅) ₂	73 ¹⁰

¹⁰ Bei der Verknüpfung von Bernsteinsäure wird die Ausbeute durch innermolekulare Umacylierung des zunächst gebildeten Monoenolesters herabgesetzt, wobei Bernsteinsäureanhydrid entsteht. Im Gegensatz dazu zeigen Enolester von Monocarbonsäuren keine Tendenz zur Bildung von Anhydriden.

das Amin den aus 1 und der Carbonsäure gebildeten Enolester 3 unter Umacylierung angreift, während die als Konkurrenzreaktion denkbare Michael-Addition nicht beobachtet wird. Von Interesse ist ferner die Tatsache, dass sich die Enolester 3 unter Normalbedingungen¹⁰ weder mit Carbonsäuren zu Anhydriden, noch mit Alkoholen zu Estern umsetzen lassen [84].

7.3. Synthese von Peptiden mittels Push-Pull-Acetylenen

Die ausgeprägte Selektivität der Enolester 3 gegenüber Aminogruppen sowie das fast völlige Ausbleiben der bei Inaminen beobachteten Nebenreaktionen erhöht den Wert von Push-Pull-Acetylenen als Peptidreagenzien. Zur Peptidsynthese kann prinzipiell bereits 4-Dimethylamino-butinon (1c) dienen [81], doch ist die Verbindung bei Raumtemperatur nicht sehr beständig. Deshalb wurden in letzter Zeit einige neue, wesentlich stabilere Push-Pull-Acetylene hergestellt [40], deren Reaktivität in Grenzen beeinflusst werden kann. Besonders günstige Eigenschaften weist das stabile, kristalline 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on 1m auf. In der Tat gelingt die Verknüpfung einfacher Z-geschützter Aminosäuren mit Aminosäureestern mittels 1m glatt und problemlos (Tabelle 4, auf der gegenüberliegenden Seite).

Normalerweise beträgt die Reaktionszeit zur Umsetzung der Carboxyl-Komponente mit dem Acetylen 1 bei 20° in CH₂Cl₂ (= t₁) rund 2 Stunden, dagegen für die Umsetzung des Enolesters 3 mit der Amin-Komponente (= t₂) rund 12 Stunden. Zur Verknüpfung sterisch gehinderter Aminosäureester bzw. von Peptid-Teilsequenzen empfiehlt sich eine polarimetrische Kontrolle des Umsatzes.

Die wichtigste Anwendung von Push-Pull-Acetylenen dürfte die *Verknüpfung polyfunktioneller Aminosäuren* sein: Einmal bevorzugen die Acetylene 1 bei der Konkurrenz zwischen COOH, OH, SH und NH₂ sehr selektiv die Carboxylgruppe [64], was zur Peptidsynthese von Aminosäuren herangezogen werden kann, deren *Carboxylkomponente* mehrere funktionelle Gruppen trägt. [81, 1] (Tabelle 5).

Tabelle 5: Peptidester aus Aminosäuren mit polyfunktionellen Carboxyl-Komponenten [81].

Acetylen	Peptidester ¹¹	Ausbeute
1c	Boc-Tyr-Gly-OEt	97
1c	Boc-Ser-Gly-OEt	97
1c	Z-Hyp-Gly-OEt	94
1c	Z-Hyp-Leu-OMe	96
1c	Ac-Cys-Gly-OMe	87
1c	Ac-Cys-Leu-OMe	93
1c	Z-Gln-Leu-OMe	93
1c	Boc-Asn-Leu-OMe	91
1c	Z-Gly-Met-Gly-OEt	97

Sodann reagieren die Enolester 3 sehr selektiv mit Aminogruppen, während die Reaktion mit COOH, OH,

Tabelle 4: Synthese einfacher Peptidester mittels **1m** [1].

1	Peptidester ¹¹	Rohprodukt		Reinprodukt	
		%	Smp.	%	Smp.
1m	Z-Ala-Gly-OMe	97	94–96	91	96
1m	Z-Ala-Val-OMe	98	79–83	84	83,5
1m	Z-Ala-Phe-OMe	97	97–100	88	99
1m	Z-Leu-Ala-OMe	98	77	77	94
1m	Z-Gly-Val-OMe	97	ölig		
1m	Z-Ile-Ile-OCH ₂ Ph	87	119	75	122
1m	Z-Gly-Phe-Gly-OEt	98	114,5–116	90	116,5–117
1m	Z-Leu-Ala-Gly-Val-OMe	98	154–156	82	158–160
1m	Z-Asp(O-t-Bu)-Phe-Gly-Val-OMe	97	115–117	85	119

¹¹ Es wurden stets L-Aminosäuren eingesetzt.

SH (oder schwach nucleophilen NH-Gruppen) unter Normalbedingungen kaum möglich ist [85]. Dies kann ebenso zur Verknüpfung von Aminosäuren benutzt werden, deren *Amin-Komponente* mehrere funktionelle Gruppen trägt (Tabelle 6) [1]. So kann Cystein ohne Schutz der SH-Funktion eingesetzt werden, ebenso reagiert Histidin sehr selektiv mit der nucleophileren 2-Aminogruppe.

Tabelle 6: Peptidester aus Aminosäuren mit polyfunktionellen Amin-Komponenten [1].

Acetylen	Peptidester ¹¹	Ausbeute roh (%)	Ausbeute rein (%)
1e	Z-Ala-Ser-OMe	83,5	79
1m	Z-Ala-Ser-OMe	98	90
1m	Z-Ala-Tyr-OMe	99	91
1m	Z-Ala-4-Hyp-OMe	98	(ölig)
1m	Z-Ala-Met-OMe	100	85
1m	Z-Ala-Cys-OMe	95	81
1n	Z-Ala-His-OMe	95	80

Schliesslich sind nach der neuen Methode bereits einige Tri- und Tetrapeptidester hergestellt worden [1, 81]. Kontrollen mittels verschiedener Racemisierungstests zeigen, dass die Peptidsynthese über Push-Pull-Acetylene sehr schonend und weitgehend racemisierungsfrei abläuft.

7.4. Schlussbemerkungen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass *Push-Pull-Acetylene* sehr schonende und vielseitig anwendbare Peptidreagenzien sind. Im Vergleich zu *Inaminen* [76, 77] reagieren die Inamin-carbonylverbindungen **1** bei der Peptidsynthese sehr viel selektiver und weitgehend racemisierungsfrei. Verschiedene Folge- und Nebenreaktionen sowohl der Inamine wie auch der daraus bereiteten Enolester [19, 77] werden nicht beobachtet. – Auch im Vergleich zur Peptidsynthese über *Isoxazoliumsalze* [69, 70] sind Vorteile unverkennbar, indem die Enolester **3** (im Gegensatz zu den Enolestern **33**) eine tertiäre Säureamidfunktion enthalten, die nicht zu Nebenreaktionen befähigt ist.

Die ausgeprägte Selektivität der Acetylene **1** gegenüber Carboxylgruppen sowie der Enolester **3** gegenüber

Aminofunktionen führt dazu, dass Aminosäuren mit weiteren funktionellen Gruppen problemlos verknüpft werden können. Ferner bietet sich die Möglichkeit zur Peptidsynthese in wasserhaltigen Lösungsmitteln oder in Wasser an [1].

Die höhere Selektivität der *Push-Pull-Acetylene* verglichen mit vielen andern Peptid-Reagenzien hat erhebliche Vorteile, führt aber auch zu einer geringeren Reaktivität, insbesondere der Enolester **3**. Der Geschwindigkeitsabfall der Umsetzung der Enolester **3** könnte bei der Verknüpfung längerer Peptid-Teilesequenzen zu einem limitierenden Faktor werden.

Anstoss zu den ersten Versuchen mit *Push-Pull-Acetylenen* gab ein Studienaufenthalt von M. N. an der TH Darmstadt (1966–68). Wir danken Herrn Prof. *Hafner* für anregende Diskussionen während des Studienaufenthalts. Die vorliegenden eigenen Arbeiten zur Umlagerung substituierter Aminoacrylderivate (Projekte Nr. 2.333–0.70 und 2.611–0.72) sowie zur Synthese von Amiden und Peptiden (Projekte Nr. 2.108–0.74 und 2.517–0.76) wurden durch den «*Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*» unterstützt, dem wir zu grossem Dank verpflichtet sind. Unser besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern, die sehr wesentlich zur Lösung der in diesem Artikel diskutierten Fragen beigetragen haben. Es sind dies die Herren Dr. *G. Bart*, Dr. *H.-P. Fahrni*, *B. Hurni*, Dr. *U. Lienhard* und Dr. *A. Niederhauser*.

Literaturverzeichnis

- 1 *M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni und U. Lienhard*: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2437.
- 2 *K. Hafner und M. Neuenschwander*: *Angew. Chem.* 80 (1968) 443; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 7 (1968) 459.
- 3 *M. Neuenschwander und A. Niederhauser*: *Chimia* 22 (1968) 491; *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 519.
- 4 *M. Neuenschwander und K. Hafner*: *Angew. Chem.* 80 (1968) 444; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 7 (1968) 460.
- 5 *O. Mumm*: Dissertation, Kiel (1902); *L. Claisen, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 42 (1909) 59.
- 6 *O. Mumm und G. Münchmeyer*: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 43 (1910) 3335; *ibid.* 43 (1910) 3345.
- 7 *O. Mumm und C. Bergell*: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 45 (1912) 3040; *ibid.* 45 (1912) 3149.
- 8 *A. Knust und O. Mumm*: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 50 (1917) 563.
- 9 *O. Mumm und H. Hornhardt*: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 70 (1937) 1930.
- 10 *R. B. Woodward und R. A. Olofson*: *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 1007.

- 11 R. B. Woodward und R. A. Olofson: *Tetrahedron Suppl.* Nr. 7 (1966) 415.
- 12 D. J. Woodman: Dissertation, Harvard (1965).
- 13 D. G. Kundiger und G. F. Morris: *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 5988.
- 14 C. Raulet und E. Levas: *Bull. Soc. Chim. France* 1963, 2139
- 15 H. G. Viehe, R. Buijle, R. Fuks, R. Merényi und J. M. F. Oth: *Angew. Chem.* 79 (1967) 53.
- 16 H. G. Viehe: *Angew. Chem.* 79 (1967) 744.
- 17 H. G. Viehe: *Ynamines*, in *Chemistry of Acetylenic Compounds*, Marcel Dekker, New York (1968).
- 18 F. Weygand, W. Steglich, W. König und G. Höfle: zitiert in H. G. Viehe, *Angew. Chem.* 79 (1967) 744.
- 19 W. Steglich, G. Höfle, W. König und F. Weygand: *Chem. Ber.* 101 (1968) 308.
- 20 A. Roedig, G. Märkl und S. Schödel: *Angew. Chem.* 69 (1957) 240.
- 21 A. Roedig und G. Märkl: *Liebigs Ann. Chem.* 659 (1962) 1
- 22 A. Roedig, H. G. Kleppe, G. Märkl und M. Schlosser: *Chem. Ber.* 102 (1969) 1610.
- 23 A. Roedig, F. Frank und G. Röbbke: *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 630.
- 24 A. Roedig, F. Frank und M. Försch: *Chem. Ber.* 108 (1975) 3309.
- 25 A. Roedig, K. Fleischmann, F. Frank und R. Rettenberger: *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 2091.
- 26 A. Roedig, R. Kohlhaupt und G. Märkl: *Chem. Ber.* 99 (1966) 698.
- 27 A. Roedig, H.-G. Kleppe und G. Märkl: *Liebigs Ann. Chem.* 692 (1966) 74.
- 28 A. Roedig, G. Märkl, W. Ruch, H.-G. Kleppe, R. Kohlhaupt und H. Schaller: *Liebigs Ann. Chem.* 692 (1966) 83.
- 29 A. Roedig, G. Märkl und W. Ruch: *Liebigs Ann. Chem.* 730 (1969) 47.
- 30 A. Roedig und W. Ruch: *Liebigs Ann. Chem.* 730 (1969) 57.
- 31 A. Roedig, J. Hilberth und H. A. Renk: *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 2251.
- 32 A. Roedig, H. Göpfert und H. A. Renk: *Chem. Ber.* 111 (1978) 860.
- 33 A. Roedig, G. Märkl, F. Frank, R. Kohlhaupt und M. Schlosser: *Chem. Ber.* 100 (1967) 2730.
- 34 A. Roedig, H.-A. Renk, V. Schaal und D. Scheuztow: *Chem. Ber.* 107 (1974) 1136.
- 35 A. Roedig, H.-A. Renk, M. Schlosser und T. Neukam: *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1206.
- 36 A. Roedig, G. Märkl und H. Schaller: *Chem. Ber.* 103 (1970) 1011.
- 37 A. Roedig, B. Heinrich und D. Kubin: *Liebigs Ann. Chem.* 754 (1971) 35.
- 38 H.-J. Gais, K. Hafner und M. Neuenschwander: *Topics in Current Chemistry*, in Vorbereitung.
- 39 H.-J. Gais, K. Hafner und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 2641.
- 40 U. Lienhard, H.-P. Fahrni und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 1609.
- 41 R. Buijle und H. G. Viehe: *Tetrahedron* 25 (1969) 3447.
- 42 J. Ficini und A. Duréault: *C. R. Acad. Sci. Paris* 273 (1971) 289.
- 43 M. E. Kuehne und P. J. Sheeran: *J. Org. Chemistry* 33 (1968) 4406.
- 44 J. Ficini: *Tetrahedron* 32 (1976) 1449.
- 45 M. E. Kuehne und H. Linde: *J. Org. Chemistry* 37 (1972) 1846.
- 46 G. Himbert und M. Regitz: *Synthesis* 1972, 571.
- 47 G. Himbert: *Angew. Chem.* 91, 432 (1979); *Angew. Chem. internat. Edit.* 18 (1979) 405.
- 48 T. Sasaki und A. Kojima: *J. Chem. Soc. (C)* 1970, 476.
- 49 B. I. Ionin und A. A. Petrov: *Zh. Obshch. Khim* 35 (1965) 2255; *Chem. Abstr.* 64 (1966) 11240a
- 50 H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Gompper und D. Lach: *Angew. Chem.* 85 (1973) 581.
- 51 B. Cailloux, P. George, F. Tataruch, Z. Janousek und H. G. Viehe: *Chimia* 30 (1976) 387.
- 52 M. Neuenschwander und U. Stämpfli: unveröffentlicht.
- 53 C. Barnett, D. Lloyd, D. R. Marshall und L. A. Mulligan: *J. Chem. Soc. (B)* 1971, 1529.
- 54 C. Barnett, D. R. Marshall und D. Lloyd: *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1975, 325.
- 55 D. Lloyd: persönliche Mitteilung.
- 56 D. Bürgi, A. Sterchi und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2195.
- 57 G. Rihs, A. Niederhauser, A. Sterchi und M. Neuenschwander: *Chimia* 30 (1976) 52.
- 58 C. Rentsch, M. Slongo, W. Stadelmann und M. Neuenschwander: *Chimia* 27 (1973) 70.
- 59 A. Niederhauser, A. Frey und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 944.
- 60 M. Neuenschwander und P. Bigler: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 959.
- 61 M. Neuenschwander und A. Niederhauser: *Chimia* 25 (1971) 122.
- 62 A. Niederhauser und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1331.
- 63 A. Niederhauser und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1318.
- 64 H.-J. Gais und T. Lied: *Angew. Chem.* 90 (1978) 283.
- 65 M. Neuenschwander, G. Bart und A. Niederhauser: *Chimia* 27 (1973) 73.
- 66 A. Niederhauser, G. Bart und M. Neuenschwander: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2427.
- 67 M. Neuenschwander und A. Niederhauser: *Chimia* 27 (1973) 379.
- 68 H. D. Jakubke und H. Jeschkeit: *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Akademie-Verlag, Berlin (1973); dort weitere Zitate.
- 69 R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer: *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 1010.
- 70 R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer: *Tetrahedron Suppl.* Nr. 8 (1966) 321.
- 71 R. B. Woodward, D. J. Woodman und Y. Kobayashi: *J. Org. Chemistry* 32 (1967) 388.
- 72 R. B. Woodward und D. J. Woodman: *J. Amer. Chem. Soc.* 90 (1968) 1371.
- 73 D. J. Woodman: *J. Org. Chemistry* 33 (1968) 2397.
- 74 D. J. Woodman und A. I. Davidson: *J. Org. Chemistry* 35 (1970) 83.
- 75 D. J. Woodman und A. I. Davidson: *J. Org. Chemistry* 38 (1973) 4288.
- 76 R. Buyle und H. G. Viehe: *Angew. Chem.* 76 (1964) 572.
- 77 F. Weygand, W. König, R. Buyle und H. G. Viehe: *Chem. Ber.* 98 (1965) 3632.
- 78 W. Steglich: persönliche Mitteilung vom 21. 8. 78.
- 79 U. Lienhard: Dissertation, Bern (1977).
- 80 H.-P. Fahrni: Dissertation, Bern (1977).
- 81 H.-J. Gais: *Angew. Chem.* 90 (1978) 625.
- 82 B. Hurni: Diplomarbeit, Bern (1973).
- 83 M. Neuenschwander, U. Lienhard, H.-P. Fahrni und B. Hurni: *Chimia* 32 (1978) 212.
- 84 M. Neuenschwander, U. Lienhard, H.-P. Fahrni und B. Hurni: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2428.
- 85 M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni und U. Lienhard: *Chimia* 32 (1978) 214.