

III. Versuche zur cyclisierenden Ugi-Reaktion mit Aminosäuren

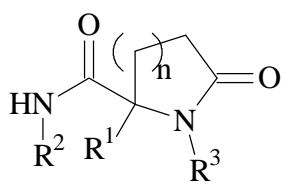
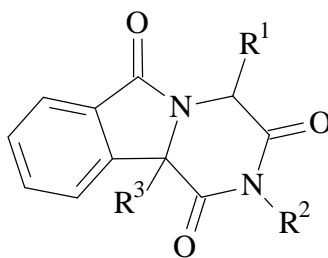
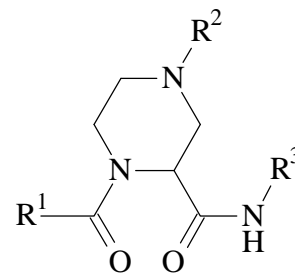
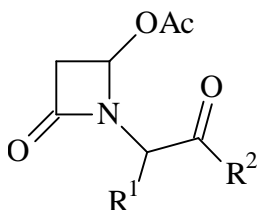
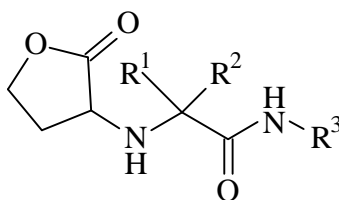
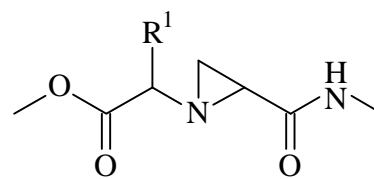
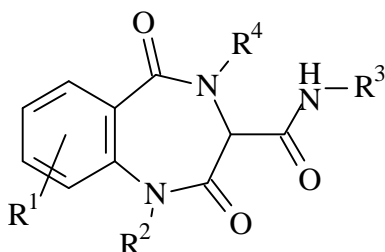
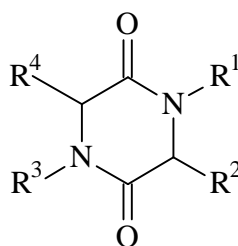
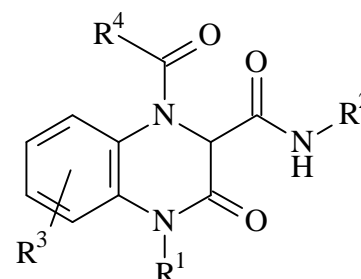
1. Einleitung

Die Suche nach neuen Strukturen, die bestimmte biochemische Funktionen hervorrufen oder unterdrücken können, ist eines der wichtigsten Arbeitsgebiete der modernen pharmazeutischen Forschung. Besonderes Interesse gilt dabei der Identifikation neuer Leitstrukturen, d. h. bestimmten Anordnungen von funktionellen Gruppen und Substrukturen, die zur Wechselwirkung mit einem entsprechenden Rezeptor fähig sein sollten. Durch Veränderung der Substituenten kann diese Leitstruktur variiert und eine Bibliothek von unterschiedlichen Verbindungen mit ähnlichen Strukturen aufgebaut werden. Die einzelnen Substanzen dieser Bibliothek können dann getestet und unter den Gesichtspunkten Aktivität, Nebenwirkungen u. ä. klassifiziert werden. Die Struktur einer potentiell als Wirkstoff geeigneten Verbindung kann auf diese Weise systematisch optimiert werden.

Generell sind Mehrkomponenten-Reaktionen in dieser Hinsicht besonders interessant, da sie im Gegensatz zu rein linearen Synthesen die Möglichkeit bieten, in einem einzigen Syntheseschritt mehrere Komponenten zu einer Verbindung zu vereinen^[101]. Damit ermöglichen sie bei geringem experimentellem Aufwand eine breite Variationsmöglichkeit im Hinblick auf die Substituenten einer Leitstruktur. Mit zunehmender Bedeutung der kombinatorischen Chemie haben Mehrkomponenten-Reaktionen daher erheblichen Stellenwert gewonnen.

Aminosäurederivate, die Amid- und Esterfunktionen enthalten, sind biochemisch relevanten Molekülen (insbesondere Peptiden) hinsichtlich ihrer Polarität und Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen sehr ähnlich. Daher sind sie fähig, mit diesen Molekülen in Wechselwirkung zu treten. Unter diesem Aspekt sind sie prinzipiell für die Wirkstoffforschung von hohem Interesse. Dies gilt aufgrund der interessanten konformativen Effekte besonders für ringförmige Verbindungen.

Die Ugi-Reaktion^[54] ist unter den verschiedenen Mehrkomponenten-Reaktionen^[101] insofern von besonderer Bedeutung, als sie gleich vier verschiedene Komponenten nutzt. Dabei können sowohl mono-^[54] als auch di-^[56] und trifunktionelle^[88] Komponenten, z. B. Aminosäuren verwendet werden. Da die Komponenten in großer Variationsbreite relativ einfach zugänglich sind, ist die Ugi-Reaktion zur Synthese einer breiten Palette von Verbindungen nutzbar. Zahlreiche Publikationen der letzten Jahre über die Synthese von Substanzen mit potentieller Bedeutung für die Pharmazie dokumentieren dies:


 $n = 1, 2, 3, 4$
 γ -^[102] und höhere^[103]
Lactame

 1,4-Diazabicyclo[4.3.0]nonan-
3,5,9-trione^[102]

 Piperazin-2-carboxamide^[104]

 2-Oxo-1-azetidin-
acetamide^[105,106]

N-Carbamoylmethyl- α -amino- γ -
lactone^[99]

 2-(*N*-Methylcarbamoyl)-
aziridine^[100]

 1,4-Benzodiazepin-2,5-
dione^[107,108]

 Diketopiperazine^[107-109]

 Dihydrochinoxalinone^[107]

Zur Synthese dieser Verbindungen werden u. a. Tandemsequenzen aus Ugi-Reaktion und Esteramidolyse^[83,102] bzw. Esteraminolyse^[88,103] verwendet.

Es soll daher untersucht werden, inwiefern sich eine Tandemsequenz aus Ugi-Reaktion und intramolekularer Umesterung zur Synthese ähnlicher cyclischer Substanzen eignet.

Das Endprodukt der Ugi-Reaktion **61** entsteht durch Alkohololyse und Umlagerung des Addukts **OxII** (Abb. 39, vgl. Kap. 5.2). Der Alkohol (meistens Methanol) wird vielfach auch als Lösungsmittel eingesetzt, um durch die höhere Konzentration raschen Reaktionsverlauf zu gewährleisten.

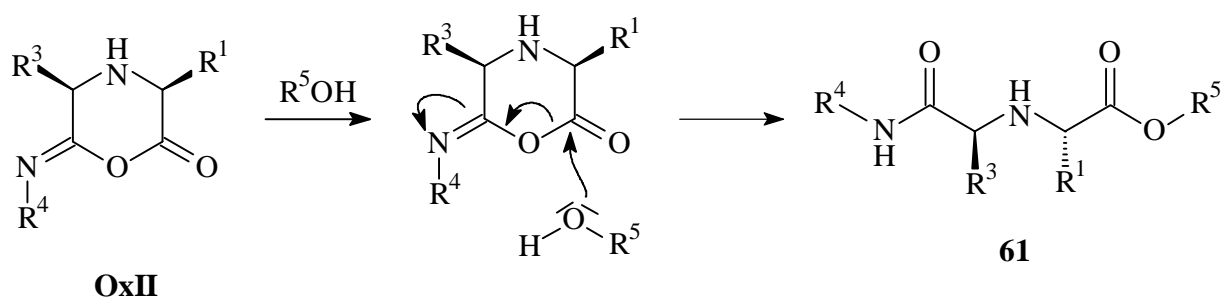


Abb. 39: Bildung des Endprodukts **61** der Ugi-Reaktion durch Alkohololyse.

Wird neben einer Aminosäure eine weitere bifunktionelle Reaktionskomponente verwendet, deren eine Funktion ein Alkohol ist, so sollte Alkohololyse von **OxII** entweder durch diesen Alkohol erfolgen oder ein primär gebildeter Methyl ester eine Umesterung eingehen.

Naturgemäß liegt eine intramolekular positionierte Hydroxylgruppe nicht im Überschuss vor, da es sich aber bei der gewünschten Umesterung um eine intramolekulare Reaktion handelt, ist trotzdem eine akzeptable Reaktionsgeschwindigkeit zu erwarten. Gegebenenfalls soll statt Methanol ein anderes Lösungsmittel verwendet werden. Falls eine intramolekulare Esterbildung direkt aus dem Intermediat **OxII** erfolgt, so sollte die Reaktion umso glatter ablaufen.

Als zweite bifunktionelle Reaktionskomponente stehen Hydroxyisocyanide und Hydroxyaldehyde zur Auswahl.

Bei der Wahl der verwendeten Substanzklasse spielen folgende Überlegungen eine Rolle:

Für Testzwecke sollte ein einfaches Hydroxyisocyanid wie etwa 2-Hydroxyethylisocyanid (**62**) verwendet werden. 2-Hydroxyethylisocyanid scheint jedoch auch bei tieferen Temperaturen nur begrenzt lagerfähig zu sein. Zusätzlich wird **62** in Gegenwart von Metallionen zu 1,3-Oxazolin umgelagert. Desweiteren kommt die einzige beschriebene Herstellungsmethode^[92] nicht ohne Verwendung von Phosgen aus. Der Aufwand zur Synthese, Lagerung und Verwendung von **62** erscheint daher zu hoch.

Ein weiteres Problem könnte auftreten, da nicht bekannt ist, ob die Ringbildung unmittelbar aus Intermediat **OxII** erfolgt oder erst nach Alkohololyse aus **61** (Abb. 40). In diesem Fall müßte sich bei Verwendung dieser Verbindung zur intramolekularen Reaktion ein neungliedriger Übergangszustand bilden. Im Vergleich zu einer intermolekularen Umesterung kann die Bildung eines Rings dieser Größe jedoch vergleichsweise ungünstig sein.

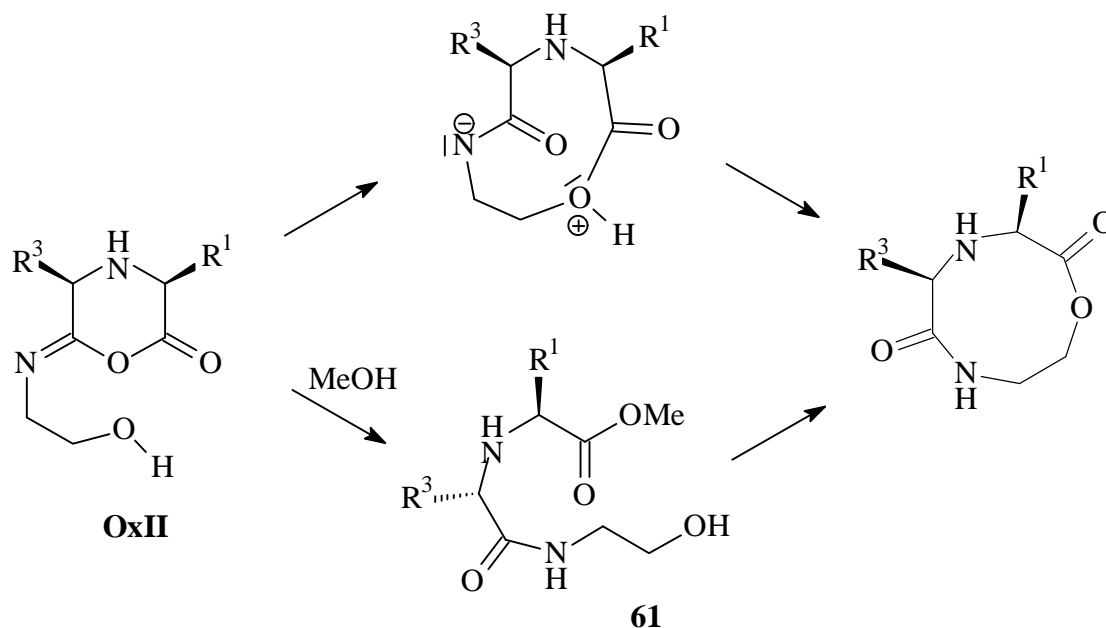


Abb. 40: Erwartete Reaktion unter Bildung bei Verwendung von 2-Hydroxyethylisocyanid

Dagegen bieten sich Salicylaldehyde als einfache, in reiner Form im Handel erhältliche Hydroxyaldehyde an. Folgende Aspekte sind zu bedenken:

- Die Esterbildung mit einer phenolischen Hydroxylgruppe ist durch die geringere Nukleophilie ihrer konjugierten Base zwar erschwert, der intramolekulare Charakter der Reaktion sollte diesen Nachteil jedoch aufwiegen.
- Hier sollte sich ein siebengliedriger Ring bilden. Im Vergleich zu einem neungliedrigen Ring bei Verwendung von 2-Hydroxyethylisocyanid ist diese Reaktion günstiger.

Aus diesen Gründen soll Salicylaldehyd eingesetzt werden, um festzustellen, inwiefern eine Tandemsequenz Ugi-Reaktion – Umesterung realisiert werden kann. Die dann zu erwartende Reaktion ist in Abb. 41 dargestellt.

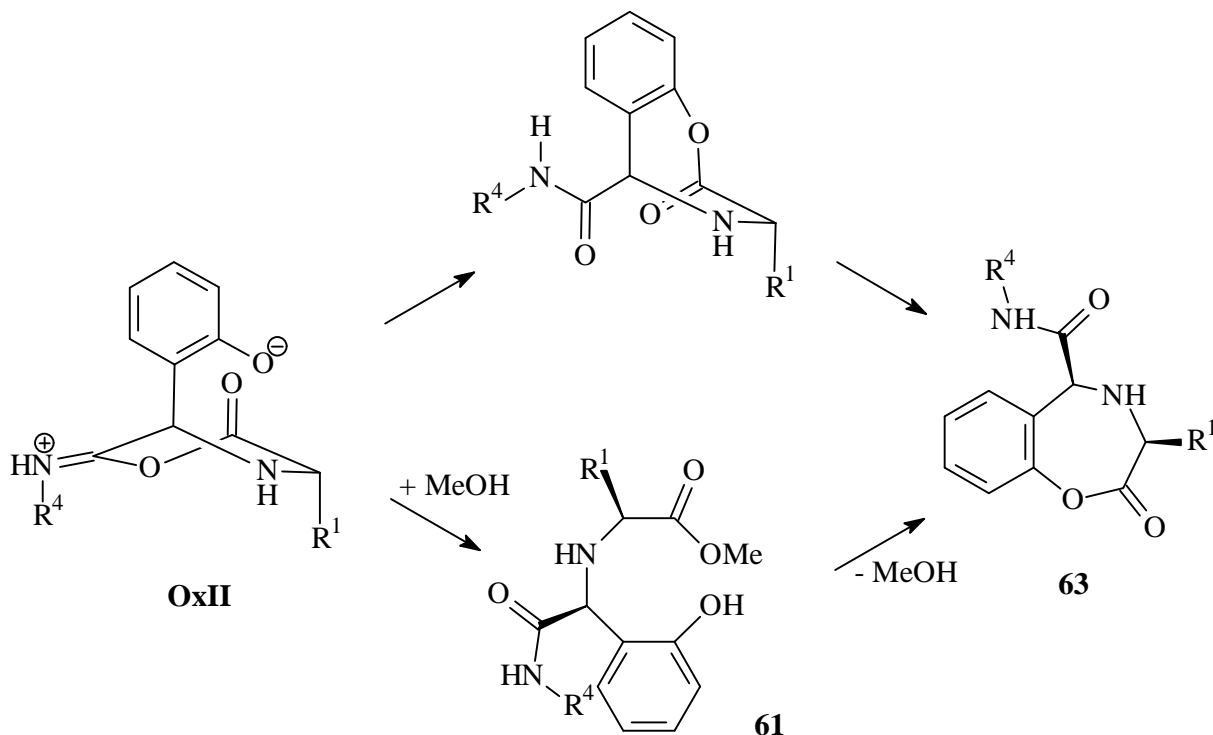
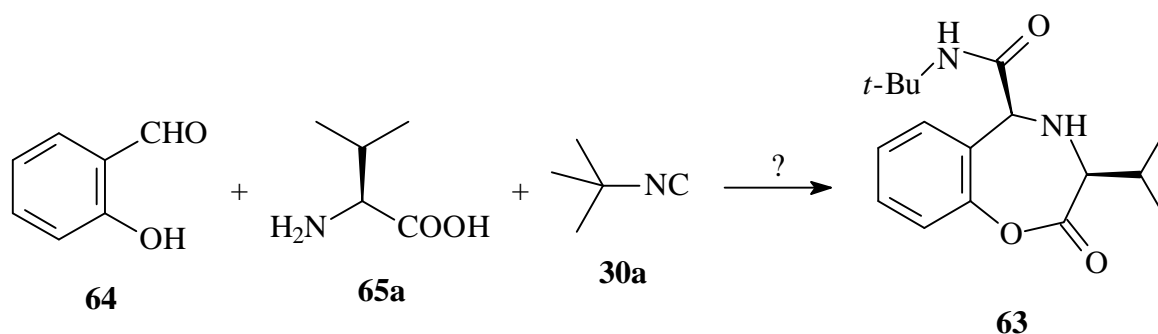


Abb. 41: Erwartete Reaktion unter Bildung bei Verwendung von Salicylaldehyd

2. Durchführung der Reaktion und Identifikation der Produkte

Beim Versuch, equimolare Mengen Salicylaldehyd (**64**), L-Valin (**65a**) und *tert*-Butylisocyanid (**30a**) in wasserfreiem Methanol miteinander zur Reaktion zu bringen (Abb. 42), wird eine auffällige Veränderung der Reaktionsmischung beobachtet.


 Abb. 42: Anvisierte Reaktion zu Benzoxazepinen **63**

Unmittelbar nach Vermischen der Substanzen nimmt die Suspension eine zitronengelbe Farbe an, die sich über Nacht zu einem intensiven Rot verändert. Währenddessen ist eine homogene

Lösung entstanden, so daß ermutigenderweise angenommen werden kann, daß die Aminosäure weitestgehend umgesetzt worden ist. Nach Entfernen des Lösungsmittel können aus dem Destillationsrückstand durch Chromatografie zwei relativ polare ölige Fraktionen erhalten werden, die jedoch laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine definierten Substanzen enthalten. Insbesondere werden keine Signale detektiert, die für das Vorliegen einer Benzylgruppe sprechen, wie sie aber sowohl für Struktur **61** wie auch **63** typisch wäre. Da auch keine Signale gefunden werden, welche die Existenz einer möglicherweise stabilen Zwischenstufe der Ugi-Reaktion (z. B. Imin) entsprechen, wurden die Fraktionen verworfen.

Die Farbänderung der Reaktionsmischung wie auch die Auflösung der Aminosäure führen jedoch zwingend zu dem Schluß, daß eine Reaktion stattgefunden hat. Eine Veränderung der Reaktionsbedingungen, insbesondere des Lösungsmittels sollte die Reaktion glatter zum gewünschten Produkt laufen lassen. Aprotische, insbesondere nicht-alkoholische Lösungsmittel sollten eine solche günstige Beeinflussung bewirken können, da auf diese Weise der Reaktionsweg über Struktur **61** unmöglich sein dürfte.

Bei Verwendung von wasserfreiem Acetonitril kann auch innerhalb von 18 Tagen keine Farbveränderung festgestellt werden, jedoch können geringe Mengen eines schwerlöslichen Substanzgemisches isoliert werden. Protonen-Resonanzspektroskopische Untersuchung liefert Anhaltspunkte für das Vorliegen von Wasserstoffkernen in benzylicher Position. Da außerdem die charakteristischen Signale der Isopropylgruppe des Valins detektiert werden, wird vermutet, daß die gewünschte Reaktion in geringem Umfang abgelaufen ist.

Um ablaufende Reaktionen zu beschleunigen, wird ein identischer Ansatz für 2 Tage 17 Stunden bei 85 °C umgesetzt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts zeigt Signale, die auf Bildung von Salicylidivalin durch Kondensation von Aminosäure und Aldehyd hindeuten. Da aber mit einem breiten Signal bei 5.8 ppm auch ein Hinweis auf die Bildung einer sekundären Amidfunktion vorliegen könnte, erscheint eine erhöhte Reaktionstemperatur positive Effekte zu haben.

Um eine Durchführung bei deutlich erhöhter Temperatur zu erreichen, wird DMF als polares, aprotisches und hochsiedendes Lösungsmittel verwendet. Nachdem die Reaktionsmischung aus Salicylaldehyd, L-Valin und *tert*-Butylisocyanid rasch auf 160 °C erhitzt worden ist, bildet sich innerhalb von 20 Minuten eine gelbe Lösung. Nach 36 Stunden wird das Lösungsmittel entfernt; chromatografische Auftrennung des erhaltenen Rückstands ergibt zwei Fraktionen, die jedoch nur wenig Milligramm verunreinigte Substanz umfassen. Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die erhaltenen Produkte nicht identifizierbar, jedoch werden Signale gefunden, die sowohl auf Strukturmerkmale der Aminosäure wie auch des Aldehyds schließen lassen: Sowohl für die Isopropylgruppe als auch einen möglicherweise *ortho*-disubstituierten Ring werden charakteristische Resonanzen detektiert. Es werden jedoch keine Anhaltspunkte gefunden, daß auch eine *tert*-Butylgruppe Bestandteil der Struktur ist. Ebenso kann das Vorliegen von Salicylidivalin nach einem Spektrenvergleich ausgeschlossen werden. Somit gibt es keine Anzeichen für die Entstehung des angestrebten cyclischen Produktes **63**.

Die Verwirklichung einer Tandemsequenz Ugi-Reaktion – Umesterung erscheint somit auf einfache Weise nicht möglich. Aufgrund der erhaltenen Befunde soll jedoch untersucht wer-

den, auf welche Weise Salicylaldehyd und Aminosäuren bei hohen Temperaturen miteinander reagieren.

Bei Umsetzung von Salicylaldehyd und L-Valin in DMF bei 160 °C bildet sich bereits innerhalb von 15 Minuten eine gelbe Lösung. Auch beim Abbrechen der Reaktion nach 90 Minuten und anschließendem Kühlen der Reaktion auf -15 °C bildet sich kein Niederschlag, der bei unverändertem Vorliegen der Aminosäure zu erwarten wäre. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird chromatografisch gereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung liefert folgende Befunde: Es ist keine Isopropylgruppe im Molekül vorhanden, jedoch liegen zwei disubstituierte aromatische Ringe im Molekül vor. Aus dem ¹³C-NMR-Spektrum ergibt sich, daß eine Iminfunktion ($\delta = 166.3$ ppm) sowie zwei phenolische Hydroxylgruppen im Molekül vorliegen. Darüberhinaus wird eine Methyleneinheit detektiert. Aus diesen Ergebnissen wird auf das Vorliegen von 14 Kohlenstoff- und 13 Wasserstoff-, zwei Sauerstoffatomen und einem Stickstoffatom geschlossen. Die Molekülmasse sollte demnach 227.26 betragen; durch den Nachweis von $m/z = 227$ als Molekülion belegt die massenspektroskopische Untersuchung diese Vermutung.

Unter Verwendung von Summenformel, Schmelzpunkt (180-184 °C) und Annahme einer *ortho*-disubstituierten Phenolsstruktur als Suchkriterien kann **66** als mögliche Struktur vorgeschlagen werden.

In der Literatur^[111] werden jedoch keine Signale für die phenolischen Hydroxylgruppen erwähnt, obwohl das Spektrum ebenfalls in DMSO aufgenommen wurde, so daß Austauschprozesse ausreichend langsam ablaufen sollten^[79]. Eine Verifizierung des Strukturvorschlags erfolgt daher unabhängig durch Synthese von **66** gemäß dem in Abb. 39 dargestellten Schemas.

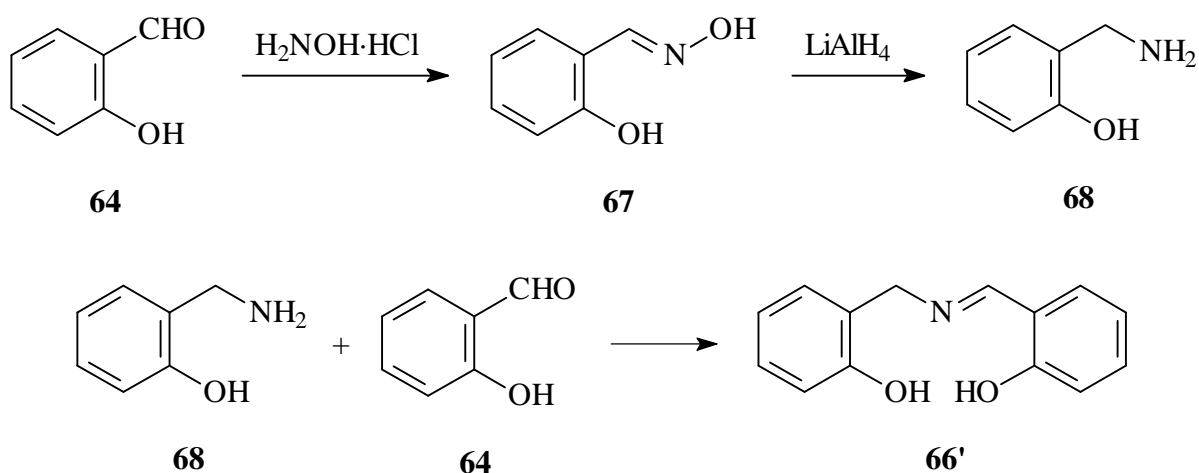


Abb. 43: Synthese von **66'** zum Strukturbeweis von **66**

Die unabhängige Synthese erfolgt unter Anwendung von allgemeinen Vorgehensweisen zur Umwandlung der jeweiligen funktionellen Gruppen^[112]. Das Zwischenprodukt **67** gibt mit der

Literatur^[113] übereinstimmende spektroskopische Daten; eine Isolierung und spektroskopische Charakterisierung des reinen Amins **68** gelingt aufgrund der Unbeständigkeit der Verbindung nicht. Das Rohprodukt zeigt im ¹H-NMR-Spektrum jedoch die zu erwartenden Resonanzfrequenzen. Daher erfolgt sofortige Umsetzung des Rohprodukts mit Salicylaldehyd. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Produkts **66'** belegt eindeutig die Identität von **66** und **66'**.

Das Vorliegen eines Stickstoffatoms in **66** und seine Substituentenumgebung sind unerwartet. Mit Valin und DMF stehen zwar gleich zwei potentielle Stickstoffquellen zur Verfügung, jedoch ist eine so bereitwillige Freisetzung und Einbau in ein solches Molekül ungewöhnlich und erklärungsbedürftig. Einige Versuche sollen daher die Herkunft des Stickstoff klären.

Die Entstehung von **66** ist auch mit anderen DMF-Chargen reproduzierbar. Ein Kontrollversuch zeigt, daß Salicylaldehyd innerhalb von 90 Minuten bei 160 °C keine Reaktion mit DMF eingeht. Auch bei Verwendung von Propionsäure anstelle des Valin wird keine Reaktion beobachtet.

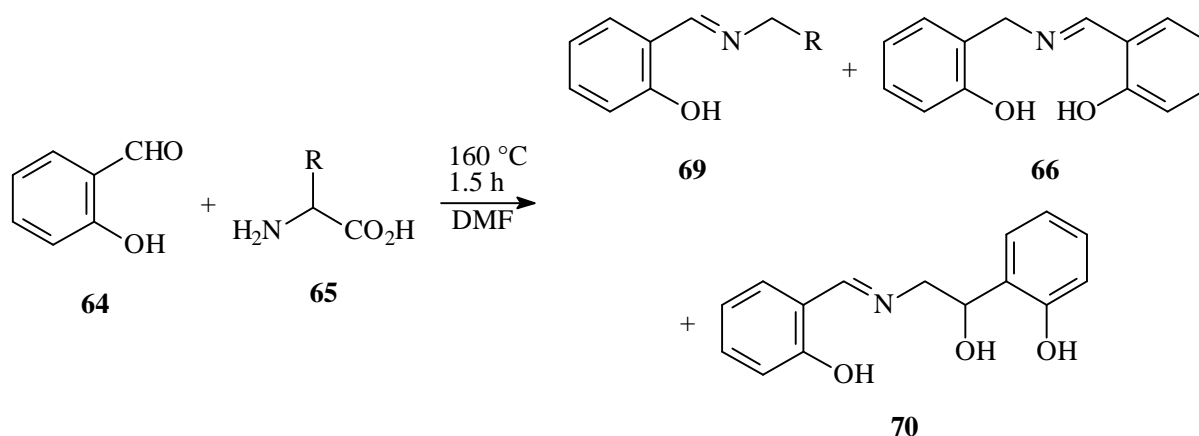
Diese Befunde zeigen, daß eine Zersetzung des DMF^[114] – weder während der Lagerung noch während der Umsetzung unter Einfluß von Säure und Temperatur – in keinem Zusammenhang zu der hier beobachteten Reaktion steht.

Da eine Umsetzung in Valin und Salicylaldehyd in stickstofffreien Lösungsmitteln ebenfalls signifikante Ausbeuten an **66** ergibt, ist eindeutig bewiesen, daß der Iminstickstoff aus der eingesetzten Aminosäure stammt. Die Ausbeute liegt mit bis zu 52 % erstaunlich hoch und **66** stellt das einzige Produkt der Umsetzung dar.

Lösungsmittel	Ausbeute 66 [%]
DMF	52
DMSO	32
<i>o</i> -Dichlorbenzol	31

Inwiefern die Seitenkette der Aminosäure für diese Reaktion eine Bedeutung hat, soll durch Umsetzung von Salicylaldehyd mit ausgewählten Aminosäuren untersucht werden. Da Valin (**65a**) einen Alkylrest trägt, soll mit Phenylglycin (**65b**) eine aromatisch substituierte Aminosäure eingesetzt werden. Mit Phenylalanin (**65c**) soll eine Aminosäure eingesetzt werden, deren aromatischer Ring nicht am α -C-Atom positioniert ist. Sie kann daher ebenfalls als alkylsubstituiert angesehen werden. Mit Glycin (**65d**) soll schließlich die einfachste denkbare α -Aminosäure eingesetzt werden.

Die Resultate dieser Umsetzungen sind unten aufgelistet, als zusätzliche Reaktionsprodukte werden **69** und **70** erhalten:



65	R	Lösungsmittel	Ausbeute		
			69 [%]	66 [%]	70 [%]
a	<i>iso</i> -Propyl	DMF	0	52	0
b	Phenyl	DMF	78	2	0
c	Benzyl	DMF	54	30	0
d	H	DMF	0	3	24

Abb. 44: Erhaltenene Reaktionsprodukte und Ausbeuten

Die Identifikation von Reaktionsprodukt **70** erfolgt anhand von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie (Abb. 45). Die Iminfunktion wird durch das ^1H -Singulett bei 8.5 ppm und das Dublett bei 166 ppm belegt. Das Vorliegen von acht aromatischen Protonen und 12 aromatischen Kohlenstoffkernen zeigt das Vorliegen von zwei Ringen im Molekül, die wahrscheinlich *ortho*-disubstituiert sind. Zwei dieser Signale liegen mit 161 und 154 ppm stark zu tiefem Feld verschoben, wie es für hydroxylsubstituierte phenolische C-Kerne typisch ist. Die Protonen der Hydroxylgruppen treten bei 13.6 und 9.6 ppm in Resonanz. Die Protonen der Methylengruppe treten bei 3.9 und 3.5 ppm zu einem AB-Signal ($J_{\text{gem}} = 12.4\text{ Hz}$) in Resonanz. Ein Kreuzpeak im C,H-COSY belegt die Bindung dieser beiden Protonen an dasselbe Kohlenstoffatom. Ebenfalls durch einen Kreuzpeak ist belegt, daß das Signal bei 5.1 ppm durch das Proton der Methingruppe ($\delta_{\text{C}} = 67\text{ ppm}$) hervorgerufen wird. Dieser Verschiebungswert ist typisch für hydroxylsubstituierte Kerne in Benzylposition. Mit 5.4 ppm zeigt das entsprechende Hydroxylproton eine ebenfalls charakteristische Verschiebung. Die sich ergebende Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ wird im Massenspektrum durch das Molekülion ($m/z = 257$) sowie durch Elementaranalyse nachgewiesen.

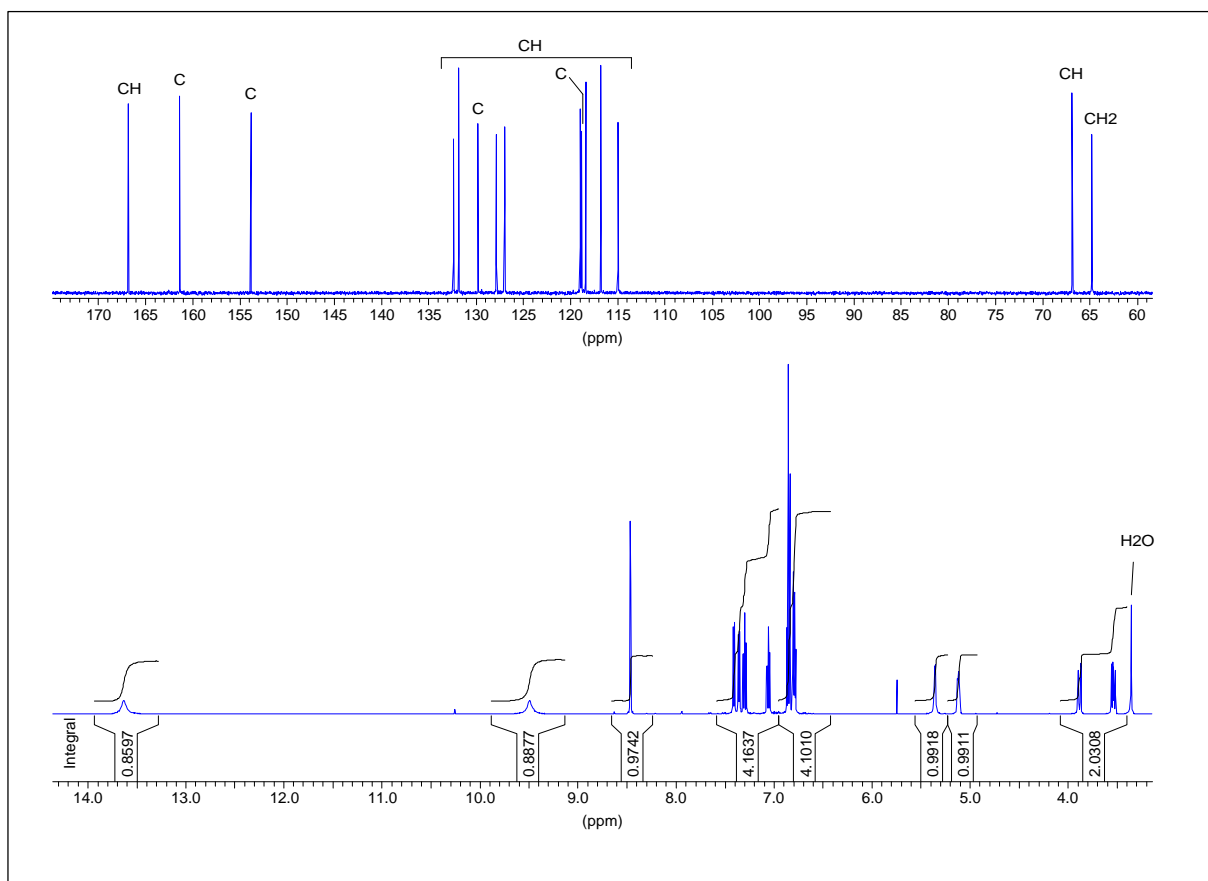


Abb. 45: ^{13}C - (oben) und ^1H -NMR-Spektrum (unten) des Reaktionsproduktes aus Salicylaldehyd und Glycin

Die Identifikation von **69b** und **69c** erfolgt durch Protonenresonanzspektroskopie. Beide Produkte zeigen charakteristische Signale für das Vorliegen einer Iminfunktion sowie jeweils nur eines substituierten Phenols. Eine (**69b**) bzw. zwei (**69c**) Methylengruppen und das Vorliegen eines weiteren, monosubstituierten Aromaten läßt vermuten, daß es sich bei den vorliegenden Substanzen um das Decarboxylierungsprodukt des primär gebildeten Imins **71** handelt. Der Vergleich mit Literaturdaten (**69b**^[115,116], **69c**^[116]) belegt diese Vermutung.

3. Mechanistische Interpretation des Reaktionsverlaufs

Als erster Reaktionsschritt zur Bildung der drei unterschiedlichen Produkttypen wird die Bildung des Imins **71** angenommen (Abb. 46).

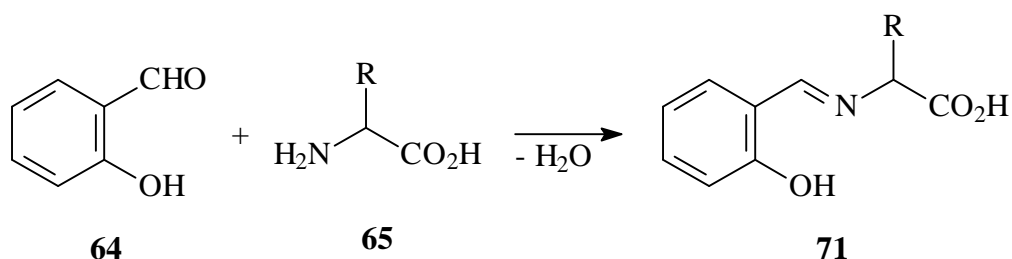
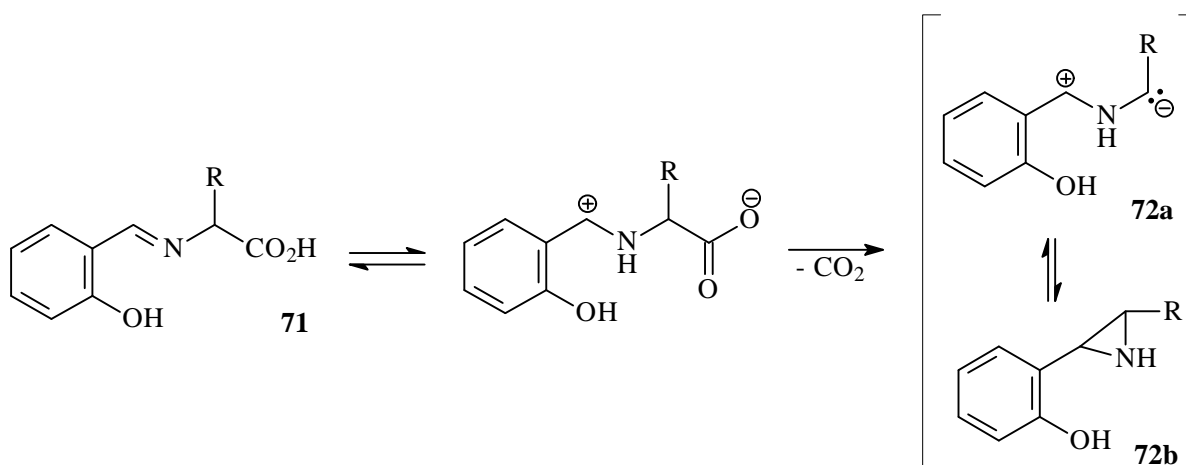
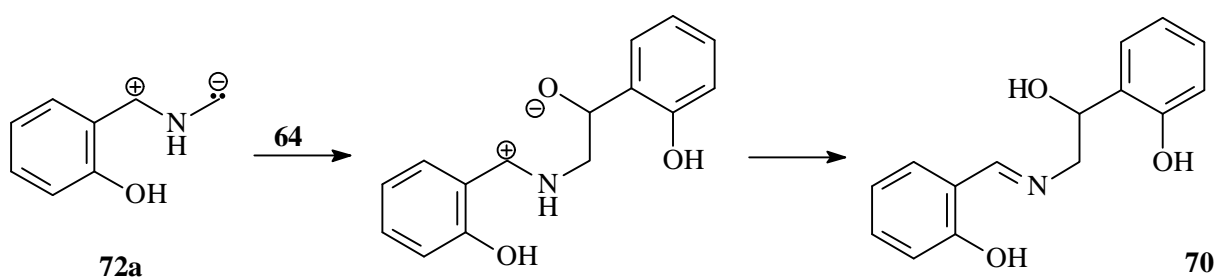


Abb. 46: Iminbildung aus Salicylaldehyd und Aminosäure

Durch Protonierung der basischen Imingruppe durch die Carbonsäurefunktion und anschließende Kondensation von CO_2 entsteht ein Ylid **72**. Eine zwitterionische Form **72a** steht dabei mit einem konstitutionsisomeren Aziridin **72b** im Gleichgewicht (Abb. 47).


 Abb. 47: Bildung der dipolaren Zwischenstufe **72** durch thermische Decarboxylierung

Die zwitterionische Zwischenstufe **72a** dürfte dabei zu einem erheblichen Anteil im Gleichgewicht vorliegen, da die Bildung von **70** durch nukleophilen Angriff von **72a** auf ein weiteres Molekül Salicylaldehyd erfolgen dürfte (Abb. 48).


 Abb. 48: Angenommener Reaktionsweg zur Bildung von **70** aus Salicylaldehyd (**64**) und Glycin (**65d**)

Das Auftreten solcher Ylide bei thermischer Belastung von Iminen, ist durch Tsuge et al.^[117] gezeigt worden. Erhitzen von Glycin und einem Aldehyd oder Keton in Gegenwart eines Dipolarophils (*N*-(*para*-Tolyl)-maleinsäureimid) ergab die entsprechenden Produkte einer 1,3-dipolaren Cycloaddition (Abb. 49). Als Lösungsmittel wurden dabei sowohl Toluol als auch DMF verwendet.

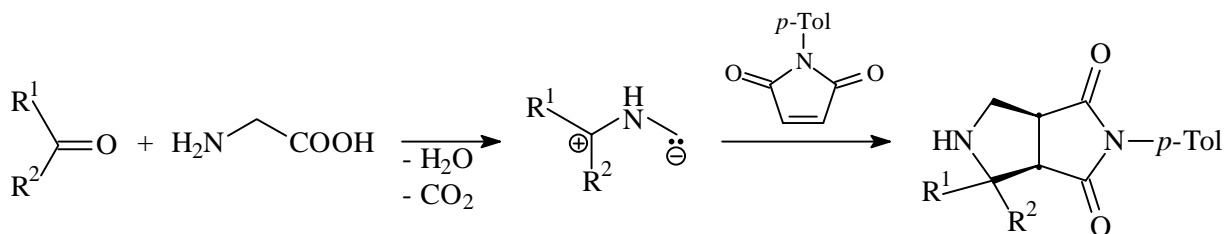


Abb. 49: Nachweis von Yliden des Typs **72a** durch Abfangen als Cycloadditionsprodukt

Diese Konzept hat Anwendung in der Synthese von 3,4-disubstituierten Pyrrolidinen gefunden^[118] (Abb. 50).

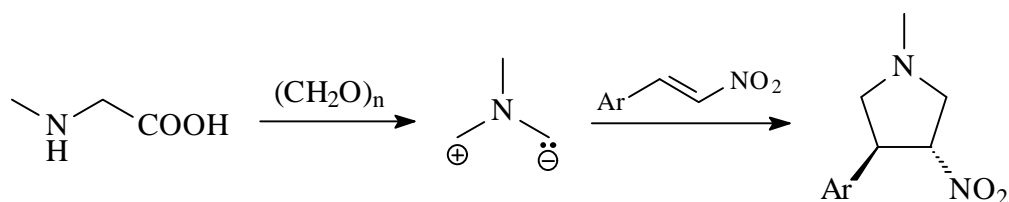


Abb. 50: Synthese von 3,4-disubstituierten Pyrrolidinen aus Aminosäure, Aldehyd und Alken

Es liegen jedoch keine Erkenntnisse vor, daß mit **70** oder **69** vergleichbare Reaktionsprodukte bei der Umsetzung einer Aminosäure mit einem Aldehyd aufgetreten sind.

Das Decarboxylierungsprodukt **69** entsteht formal durch Umprotonierung aus **72a**. Aufgrund der sehr hohen Geschwindigkeit, mit der Protonenübertragungen stattfinden, ist anzunehmen, daß hier keine intramolekulare Umprotonierung abläuft, sondern weitere Moleküle der Reaktionskette beteiligt sind. Dadurch dürfte die Umprotonierung langsamer verlaufen als eine 1,3-dipolare Cycloaddition oder ein nukleophiler Angriff auf einen Aldehyd, wie dies bei der Bildung von Pyrrolidinen oder **70** jedoch offenbar der Fall ist. Eine alternative Erklärung ist, daß **70** und **69** nicht über **72a** gebildet werden, sondern eine gänzlich unbekannte Reaktion abläuft.

Die anvisierten auf eine Tandemsequenz Ugi-Reaktion-Umesterung basierenden cyclischen Produkte werden nicht gefunden. Die bevorzugte Bildung von **66** aus Salicylaldehyd und Valin ist höchst ungewöhnlich, da es sich formal um Decarboxylierung und Abspaltung einer Isobutylgruppe von einem Stickstoffatom handelt. Auf welche Weise die Aminosäureseiten-

kette die bevorzugte Produktbildung beeinflusst, ist ebenfalls ungeklärt. Weitere Untersuchungen sind daher notwendig.

Zur Erhellung des Reaktionsverlaufs müssen folgenden Fragen geklärt werden:

- Bildet sich intermediär tatsächlich ein Ylid vom Typ **72a**?

Zur Beantwortung sollte untersucht werden, ob sich bei Erhitzen von Salicylaldehyd und einer Aminosäure in Gegenwart eines Dipolarophils ebenfalls Cycloadditionsprodukte isolieren lassen. Dabei ist in Anlehnung an Tsuge^[117] sowohl Toluol wie auch DMF als Lösungsmittel zu verwenden sowie auf eventuelle Unterschiede bei Verwendung verschiedener Aminosäuren zu achten.

- Inwiefern ist die in Salicylaldehyd enthaltene Hydroxylgruppe wesentlich für die beobachtete Reaktion?

Wenn sie lediglich zur Einstellung des Elektronenreichtums des aromatischen Rings wichtig ist, sollten *p*-Hydroxybenzaldehyd oder *o*-Methoxybenzaldehyd ähnliche Resultate wie Salicylaldehyd ergeben. Spielt auch der saure Charakter der phenolischen Hydroxylgruppe eine Rolle, dürfte *o*-Methoxybenzaldehyd erst bei Zusatz einer geeigneten Säure (z. B. Phenol) die gewünschte Reaktivität zeigen.

- Reagieren elektronenarme Aldehyde anders?

Zur Beantwortung dieser Frage sollten beispielsweise *p*-Nitrobenzaldehyd oder Pyridin-4-aldehyd geprüft werden.

- Ist der Typ des Aldehydrests für die beobachtete Reaktivität von Bedeutung?

D. h. lassen sich mit aliphatischen (mit/ohne Wassertstoff in der α -Position) Aldehyden ähnliche Resultate erzielen?

Welche Bedeutung die hier beobachtete Reaktivität für zukünftige Anwendungen haben können, läßt sich erst sagen, wenn mehr über Mechanismus, Möglichkeit und Grenzen der beobachteten Reaktionen bekannt ist. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine fundierte Bewertung der Befunde nicht möglich.