

48. Ein neues 3-Amino-2*H*-azirin als Aib-Pro-Baustein: Synthese des C-terminalen Nonapeptids von Trichovirin I 1B

von Roeland Luykx¹⁾, Christoph B. Bucher, Anthony Linden und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

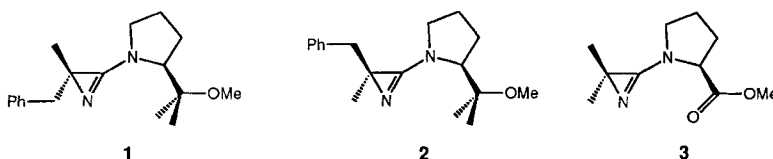
Herrn Professor Edgar Heilbronner zum 75. Geburtstag gewidmet

(21. XII. 95)

A New 3-Amino-2*H*-azirine as an Aib-Pro Synthon: Synthesis of the C-Terminal Nonapeptide of Trichovirin I 1B

The synthesis of methyl *N*-(2,2-dimethyl-2*H*-azirin-3-yl)-L-prolinate (**3**), a novel 3-amino-2*H*-azirine, is described (Scheme 2). It is shown that the reaction of COCl₂ with thioamide **5** is remarkably faster than with the corresponding amide **4**, and the yield of **3** is much better in the synthesis starting with **5**. The 3-amino-2*H*-azirine **3** has been used as a building block of the dipeptide moieties Aib-Pro in the synthesis of nonapeptide **17** (Schemes 4 and 5), the C-terminal 6–14 segment of the peptaibole trichovirin I 1B. The structure of **17** was established by single-crystal X-ray crystallography (Figs. 1 and 2).

1. Einleitung. – In den vergangenen Jahren zeigten wir, dass 3-Amino-2*H*-azirine als Synthone für α,α -disubstituierte Glycine in der Peptidsynthese eingesetzt werden können [1–4]. So wurden z. B. Segmente der Peptaibole²⁾ Alamethicin [6], Trichotoxin [3] [7] und Antiamoebin [3] [8] [9] mit Hilfe der 'Azirin/Oxazolon-Methode' [2] [10] hergestellt, wobei die Aminoisobuttersäure(Aib)- und die Isovalin(Iva)-Einheiten *via* Umsetzung mit 3-Amino-2*H*-azirinen eingebaut wurden.



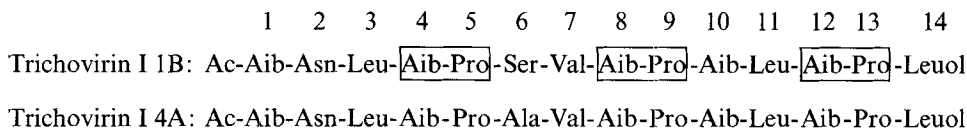
Vor kurzem gelang es uns auch, die optisch aktiven 3-Amino-2*H*-azirine **1** und **2** als Synthone für (*R*)- bzw. (*S*)-2-Methyl-phenylalanin ((*R*)- bzw. (*S*)-Phe(2-Me)) herzustellen und diese zum Aufbau epimerenreiner Peptide, wie z. B. Z-Leu-Phe(2-Me)-OMe, zu verwenden [11]³⁾.

¹⁾ Diplomarbeit von R. L., Universität Zürich, 1995.

²⁾ Als Peptaibole werden ionophore und antibiotisch wirksame *Peptide* bezeichnet, die *Aib* enthalten und einen C-terminalen Aminoalkohol aufweisen [5].

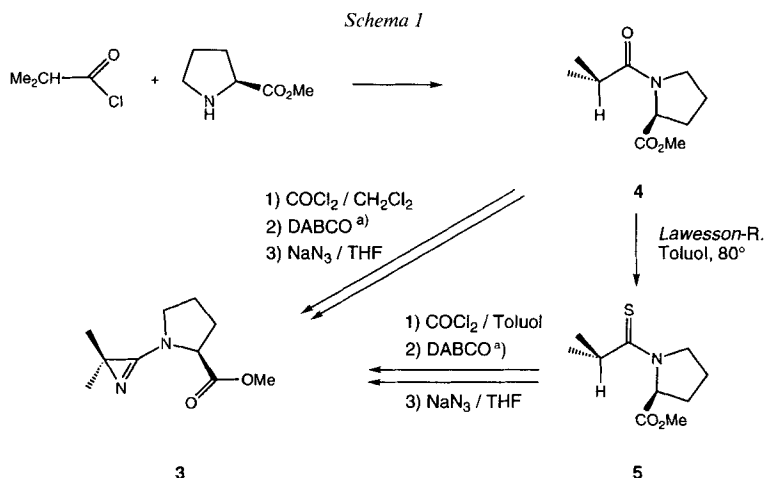
³⁾ In ähnlicher Weise wurden inzwischen auch die für die Peptaibol-Synthese besonders wichtigen Synthone für (*R*)- bzw. (*S*)-Iva hergestellt [12].

Als weitere Zielmoleküle unserer Peptaibol-Synthesen wählten wir die Trichovirine I. Dabei handelt es sich um lipophile Tetradecapeptide, die aus dem Pilzmycel von *Trichoderma viride* NRRL 5243 isoliert wurden [13]. 'Trichovirin I' ist ein mikroheterogenes Gemisch von mindestens sieben nahe verwandten Tetradecapeptiden, deren Aminosäure-Sequenzen mittels FAB-MS/MS und *Edman*-Abbau bestimmt wurden⁴). Nachdem in einer Totalsynthese von *Brückner et al.* das Trichovirin I 4A hergestellt worden war [13], wählten wir für die Synthese mittels der 'Azirin/Oxazolone-Methode' Trichovirin I 1B aus:



Bemerkenswert an der Sequenz der Trichovirine ist, dass die relativ säurelabile Einheit Aib-Pro (vgl. z. B. [14]) dreimal vorkommt. Es stellte sich daher die Frage, ob diese Dipeptid-Einheit direkt eingebaut werden kann. Als geeignetes Synthons erschien uns Methyl-*N*-(2,2-dimethyl-2*H*-azirin-3-yl)-L-prolinat (**3**), das in analoger Weise wie **1** und **2** zugänglich sein sollte und von dem wir erwarteten, dass es wie andere 3-Amino-2*H*-azirine mit Aminosäuren und Peptiden reagiert.

2. Resultate. – 2.1. *Herstellung des Aib-Pro-Synthons 3.* Das 3-Amino-2*H*-azirin **3** wurde auf zwei Arten aus Methyl-*N*-(2-methylpropanoyl)-L-prolinat (**4**), das aus Isobutyrylchlorid und Methyl-prolinat erhalten wurde, hergestellt (*Schema 1*). Im ersten Fall wurde **4** in CH₂Cl₂ und katalytischen Mengen DMF mit kondensiertem Phosgen umge-



^a) DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

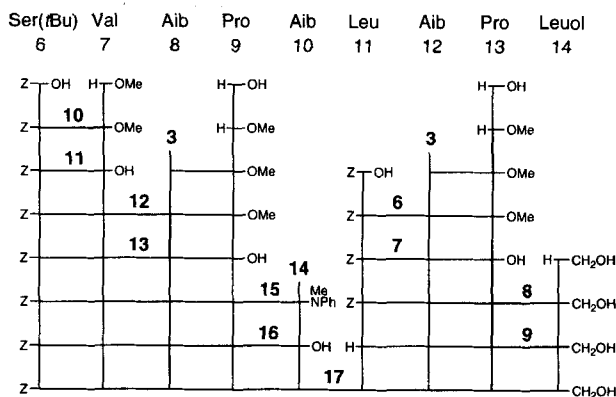
⁴) Die verschiedenen Trichovirine I unterscheiden sich durch das Vorliegen unterschiedlicher Aminosäuren in den Positionen 1, 2, 6 und 10 [13].

setzt und nach beendeter CO_2 -Entwicklung und Abdampfen des überschüssigen Phosgens das Gemisch mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) behandelt (vgl. [11]). Nach sorgfältiger Entfernung von CH_2Cl_2 wurde das so erhaltene Chloro-enamin in THF gelöst und bei Raumtemperatur mit NaN_3 umgesetzt, wobei sich langsam (7 d Reaktionszeit) **3** bildete. Nach chromatographischer Reinigung wurden ca. 20% **3** erhalten.

Eine deutlich bessere Ausbeute an **3** lieferte das zweite Verfahren, bei dem aus **4** durch Behandlung mit Lawesson-Reagens das Thioamid **5** hergestellt und dieses in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ mit einer Lösung von Phosgen in Toluol umgesetzt wurde. Bildung des Chloro-enamins durch Zugabe von DABCO und Umsetzung mit NaN_3 führte innerhalb von 2 d zu ca. 50% **3**.

2.2. *Synthese von Trichovirin-I-1B-Segmenten.* Das C-terminale Nonapeptid (Aminosäuren 6–14) von Trichovirin I 1B wurde gemäss dem in Schema 2 skizzierten Syntheseplan aufgebaut. Die Umsetzung von Z-Leu-OH mit 1,1 equiv. **3** in CH_2Cl_2 bei 0° ergab

Schema 2



nach Kristallisation in 78% Ausbeute Z-Leu-Aib-Pro-OMe (**6**, Schema 3). Die Hydrolyse des Methylesters mit LiOH lieferte Z-Leu-Aib-Pro-OH (**7**), das ohne weitere Reinigung mit Hilfe des Kupplungsreagens TPTU⁵⁾ in Gegenwart von HOBT⁶⁾ und Et_3N mit Leucinol (Leuol) zum Tetrapeptid **8** (Segment 11–14) gekuppelt wurde. Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe zu H-Leu-Aib-Pro-Leuol (**9**) erfolgte hydrogenolytisch (H_2 , Pd/C).

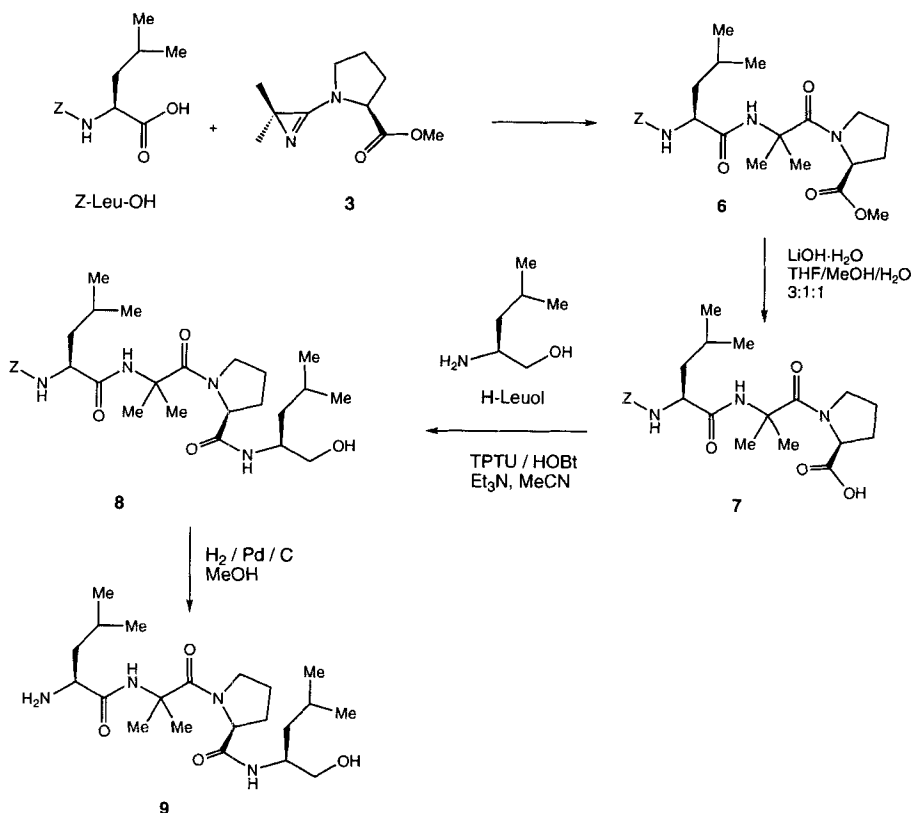
Das Segment 6–10 wurde in analoger Weise hergestellt: Umsetzung des geschützten Dipeptids Z-Ser(t-Bu)-Val-OH (**11**), das durch Kupplung von Z-Ser(t-Bu)-OH und H-Val-OMe mit HBTU⁷⁾/HOBT/ Et_3N ($\rightarrow$ **10**) und Verseifung mit LiOH erhalten wurde, mit dem Aminoazirin **3** lieferte in 66% Ausbeute den Tetrapeptid-ester **12** (Schema 4). Die anschliessende Verseifung mit LiOH ergab Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-OH (**13**) in nur 68% Ausbeute, was weit unter der Erwartung lag. Zudem wurde ein teilweiser Verlust der Z-Schutzgruppe beobachtet. Auch die folgende Umsetzung mit dem Aminoazirin **14**

⁵⁾ TPTU = *O*-(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat.

⁶⁾ HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol.

⁷⁾ HBTU = *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

Schema 3



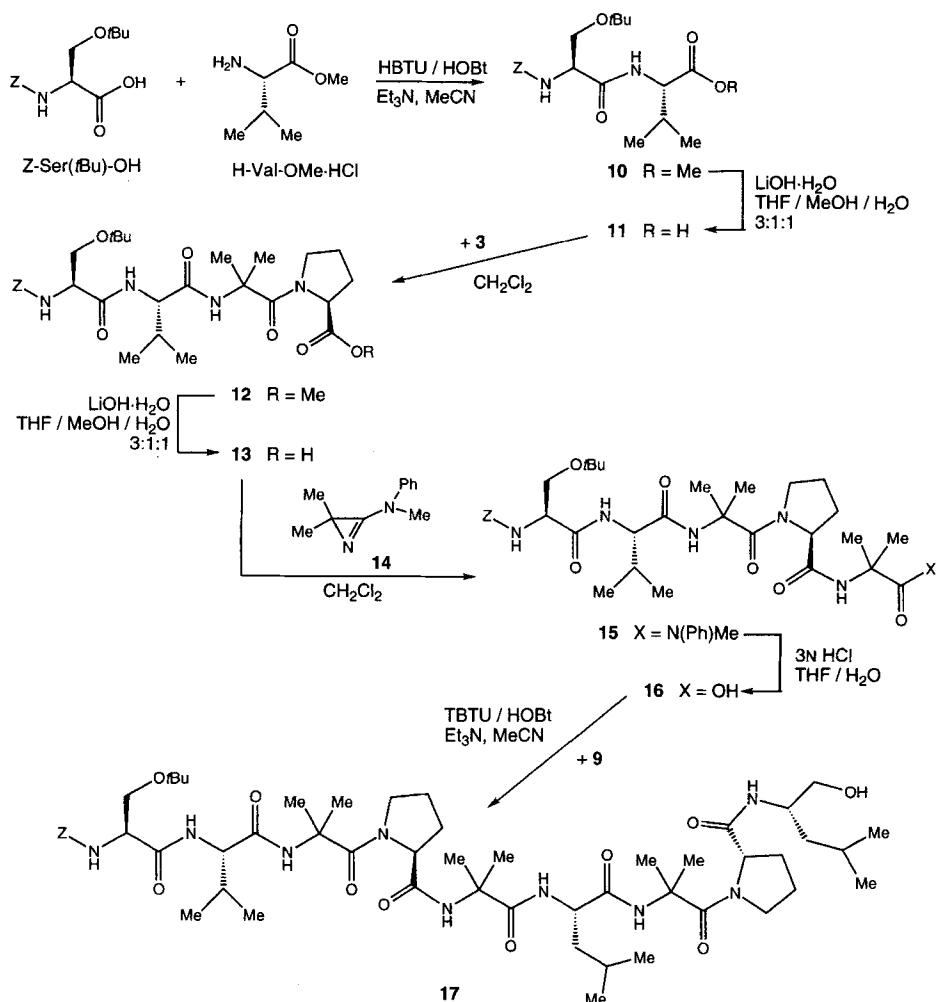
verlief überraschend schlecht und lieferte **15** in nur 42% Ausbeute. Vermutlich ist dies auf sterische Hinderung zurückzuführen. Die selektive hydrolytische Spaltung der terminalen Amid-Gruppe von **15** gelang dagegen problemlos mit 3N HCl in THF/H₂O 1:1 bei Raumtemperatur. Nach 2,5 h wurde die Peptidsäure Z-Ser(*t*-Bu)-Val-Aib-Pro-Aib-OH (**16**) in 91% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Erwähnenswert ist, dass bei der sauren Hydrolyse keine Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe von Serin erfolgte.

Die Kupplung der beiden Segmente **9** und **16** zum Nonapeptid **17** erfolgte in MeCN unter Verwendung von TBTU⁸⁾ in Gegenwart von HOBt und Et₃N; **17** wurde in 85% Ausbeute als leicht gelbliches Öl erhalten. Kristallisation aus AcOEt/Hexan lieferte für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung brauchbare Kristalle.

Das Molekül **17** bildet eine 3_{10} -Helix, die durch ein System von intramolekularen H-Brücken stabilisiert wird (Fig. 1). Dabei bilden die NH-Gruppen von Aib-10, Leu-11, Aib-12 und Leuol jeweils eine (1 → 10)-H-Brücke zur (C=O)-Gruppe der Aminosäure (*i* – 3) aus; die NH-Gruppe von Aib-8 ist in einer (1 → 10)-H-Brücke mit der (C=O)-Gruppe des Benzoyloxycarbonyl-Restes involviert. Durch jede dieser H-Brücken wird ein

⁸⁾ TBTU = *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat.

Schema 4



‘10-gliedriger Ring’ gebildet, ein sogenannter Typ III ‘ β -turn’. Die NH-Gruppen der beiden ersten Aminosäuren, Ser-6 und Val-7, die aufgrund ihrer Lage am Anfang der Peptidkette keine intramolekularen (1 $\rightarrow$ 10)-H-Brücken bilden können, sind an intermolekularen H-Brücken mit (C=O)-Gruppen am entgegengesetzten Ende des Nachbarmoleküls beteiligt. Dadurch werden die Moleküle zu unbegrenzten eindimensionalen Ketten verknüpft, die parallel zur x -Achse verlaufen. In der Elementarzelle der Raumgruppe $P2_1$ befinden sich jeweils zwei antiparallel orientierte Moleküle (Fig. 2).

Die OH-Gruppe von Leuol bildet ebenfalls eine intramolekulare H-Brücke zur (C=O)-Gruppe von Leu-11; letztere ist somit Akzeptor für zwei H-Brücken. Zudem weist jede NH-Gruppe des Moleküls einen nahen Kontakt zum N-Atom der vorangehenden Aminosäure ($i - 1$) auf. Diese schwachen, ‘seitlichen’ H-Bindungen mit einem Bin-

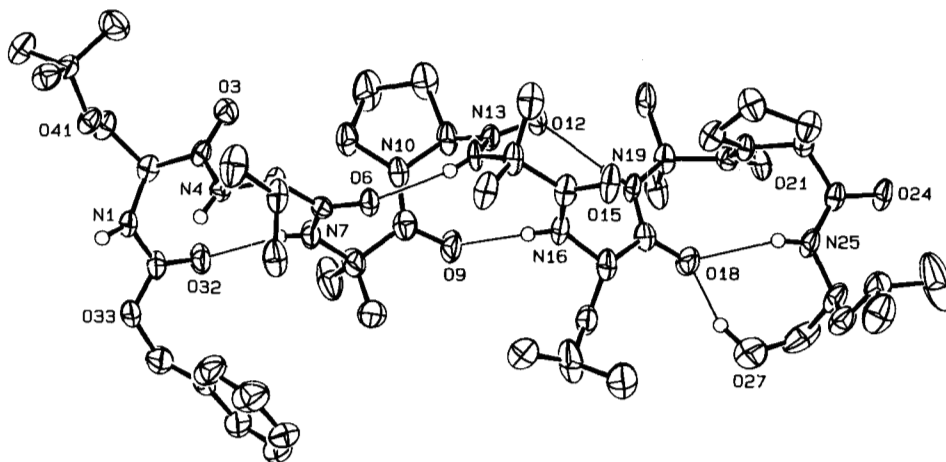


Fig. 1. ORTEP-Darstellung [15] der Molekülstruktur von **17** (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; willkürliche Numerierung der Atome), mit Angabe der (1 → 10)-H-Brücken der 'β-turns'

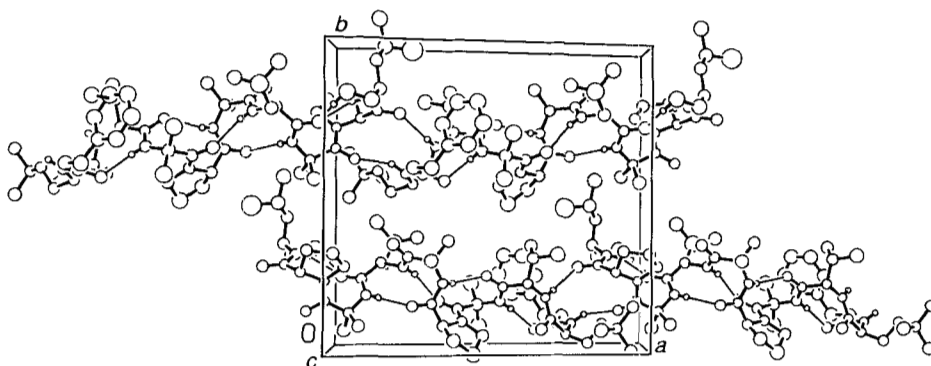


Fig. 2. Kristallpackung von **17**

dungswinkel (N–H···N) von 102–115° sind vermutlich eine Folge der durch die (1 → 10)-H-Brücken erzwungenen helikalen Konformation.

3. Diskussion. – Die Versuche zur Synthese des 3-Amino-2*H*-azirins **3** zeigen deutlich, dass die Bildung des intermediären Chloro-enamins rascher und mit deutlich besserer Ausbeute erfolgt, wenn statt des Amids **4** das entsprechende Thioamid **5** mit Phosgen umgesetzt wird. Diese schon früher gemachte Beobachtung [3] [16] [17] ist vor allem dann von Bedeutung, wenn sich sowohl am C(α) des Amids als auch am N-Atom sterisch anspruchsvolle Gruppen befinden [18], da dann die Reaktion mit Phosgen sehr langsam verläuft. Die Thionierung des Amids **4** mit Lawesson-Reagens lieferte **5** allerdings in nur ca. 60% Ausbeute. Auch hier scheint die sterische Hinderung, insbesondere durch den Prolinat-Rest, eine Rolle zu spielen. Die Bildung eines Thioesters am Prolin wurde nicht beobachtet.

Die Umsetzungen von **3** mit Z-Leucin bzw. dem geschützten Dipeptid Z-Ser(*t*-Bu)-Val-OH (**11**) zeigen, dass auch dieses Aminoazirin mit Carbonsäuren die übliche Kupplungsreaktion eingeht und deshalb in der Peptidsynthese als Synthons für die Dipeptid-Einheit Aib-Pro verwendet werden kann. Dies ist u. a. deshalb von Interesse, weil die Ausbeuten der üblichen Kupplungen von Pro an Peptide mit C-terminalem Aib oft relativ niedrig sind (vgl. z. B. [13])⁹. Aus den Tri- und Tetrapeptid-methylestern **6** bzw. **12** werden die Carboxy-Funktionen durch Verseifung mit LiOH freigesetzt. Damit wird die Gefahr der Spaltung der relativ säurelabilen (Aib-Pro)-Bindung sehr gering gehalten.

Das (6–14)-Nonapeptid **17** liegt im Kristall als 3_{10} -Helix vor. Dies ist deshalb erwähnenswert, weil das Molekül zwei Prolin-Einheiten enthält und Prolin – aufgrund des Fehlens einer NH-Gruppe und damit einer intramolekularen (1→10)-Brücke – keinen Beitrag zur Stabilisierung der Helix leistet. Offenbar dominiert der Helix-induzierende Effekt der drei Aib-Einheiten (vgl. [21] und dort zit. Lit.)¹⁰.

Mit der hier aufgezeigten Methodik, d. h. unter Verwendung von **3** als Aib-Pro-Synthons, sollen nun einige Trichovirine synthetisiert und ihre Konformationen im Kristall und in Lösung verglichen werden.

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [16] [23]. ¹H- und ¹³C-NMR: CDCl₃-Lsg. und Bruker-ARX-300-Spektrometer bei 300 MHz bzw. 75,5 MHz, wenn nicht anders angegeben. EI- und CI-MS (NH₃): Finnigan-MAT-SSQ-700-Gerät. ESI-MS: Finnigan-MAT-TSQ-700-Gerät.

1. *Synthese von 3.* 1.1. *Synthese via Amid.* 1.1.1. *Methyl-N-(2-methylpropanoyl)-L-prolinat (4).* Unter Kühlung mit fl. N₂ wurden 100 ml MeOH mit 20 ml SOCl₂ so versetzt, dass die Innentemp. 5° nicht überstieg. Zu dieser Lsg. wurden 23,26 g (0,20 mol) L-Prolin gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige MeOH wurde abgedampft, der honigartige, blassgelbe Rückstand in 0,5 l AcOEt aufgenommen und unter Eiskühlung mit 64 ml (0,40 ml) Et₃N sowie mit 21 ml (0,20 mol) Isobutryl-chlorid versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT. gerührt, dann mit 50 ml H₂O versetzt und mit AcOEt extrahiert (DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f (Produkt) 0,65). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Destillation bei 120°/8·10⁻² Torr ergab 28,13 g (71 %) **4**. [α]_D²¹ = –86,1 (*c* = 1,059, CHCl₃). IR (Film): 2965vs, 2865s, 1745vs, 1645vs, 1470vs, 1425vs, 1365s, 1317vs, 1280s, 1195vs, 1175vs, 1090s, 1045m, 1020m, 950w, 920w, 882w, 825w, 805w, 750m. ¹H-NMR: 4,48 (*dd*, *J* = 8,2, 4,0, H–C(2)); 3,75–3,7 (*m*, 1 H); 3,72 (*s*, MeO); 3,7–3,55 (*m*, 1 H); 2,68 (*sept.*, *J* = 6,8, H–C(2')); 2,2–1,9 (*m*, CH₂(3), CH₂(4)); 1,15–1,05 (*m*, 2 Me). ¹³C-NMR: 175,9, 173,0 (2s, 2 C=O); 59,2, 58,7 (2*d*, C(2)); 52,5, 52,1 (2*q*, MeO); 46,9, 46,7 (2*t*, C(5)); 32,6, 32,3 (2*d*, C(2')); 31,5, 29,1, 24,9, 22,5 (4*t*, C(3), C(4)); 19,7, 19,0, 18,9, 18,7 (4*q*, 2 Me). EI-MS: 199 (4, M⁺), 140 (27), 128 (4), 71 (8), 70 (100), 58 (8), 43 (18), 41 (6). Anal. ber. für C₁₀H₁₇NO₃ (199,25): C 63,13, H 8,60, N 7,03; gef.: C 62,95, H 8,99, N 6,99.

1.1.2. *Methyl-N-(1-chloro-2-methylprop-1-en-1-yl)-L-prolinat.* Eine Lsg. von 13,96 g (70 mmol) **4** in 40 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° unter Ar mit 1 ml DMF versetzt. Zur mit Eis gekühlten Lsg. wurden 10 ml kondensiertes COCl₂ zugetropft, wobei sich CO₂ und ein weisslicher Festkörper bildete, der sich bei RT. wieder auflöste. Nach

⁹) Eine entsprechende Kupplung bei der Totalsynthese von Alamethicin F 30 verlief mit 60% Ausbeute, die Kupplung von Ac-Aib (DCC/HOBt) an den N-terminalen Pro-Rest des 19-Peptids in 63% Ausbeute [19]. Vor kurzem wurde gezeigt, dass die Kupplung von Fmoc-Aib-F an N-terminale Pro-Reste so effizient verläuft, dass sie in der Festphasensynthese eingesetzt werden kann [20].

¹⁰) Die Aib-induzierte Bildung von 3_{10} - bzw. gemischten $3_{10}/\alpha$ -Helices in Peptiden mit einem Pro-Rest wurde schon früher beobachtet (vgl. z. B. [22]).

3,5 d wurde kein Gas mehr freigesetzt. Das CH_2Cl_2 und das überschüssige COCl_2 wurden abgedampft, der dunkelgelbe Rückstand in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter N_2 mit 7,85 g (70 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0° wurde in einer Schutzgasfritte filtriert und der Rückstand mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Lsg. wurde mit wenig trockenem THF versetzt und dann eingedampft. Das ölige Methyl-N-(1-chloro-2-methylprop-1-en)-L-prolinat (Chloro-enamin) wurde bei $40^\circ/\text{HV}$. (0,5 h) von evtl. noch vorhandenem CH_2Cl_2 befreit.

1.1.3. *Methyl-N-(2,2-dimethyl-2H-azirin-3-yl)-L-prolinat (3)*. Das Chloro-enamin wurde in 50 ml abs. THF gelöst, mit 1 equiv. (4,55 g) NaN_3 versetzt und bei RT. 7 d gerührt. Während dieser Zeit wurde ein weiteres equiv. NaN_3 in kleinen Portionen zugegeben. Die Lsg. wurde darauf über *Celite* filtriert, mit AcOEt gewaschen und eingedampft: 16,4 g rohes **3**. Nach Reinigung mittels SC (AcOEt) wurden 2,75 g (20%) **3** als rötliches Öl erhalten, das gemäss GC ca. 20% **4** enthielt. Sdp. $70^\circ/5 \cdot 10^{-2}$ Torr. IR (Film): 3450w, 2975m, 2950m, 2880m, 2100w, 1770vs, 1745s, 1695w, 1660w, 1455m, 1435m, 1415w, 1370m, 1280m, 1210s, 1175s, 1090w, 1040w, 1020w, 990w. $^1\text{H-NMR}$: 4,32 (d, $J = 4,2$, H-C(2)); 3,73 (s, MeO); 2,3–2,25 (m, $\text{CH}_2(5)$); 2,2–2,0 (m, $\text{CH}_2(3)$, $\text{CH}_2(4)$); 1,32 (s, Me-C(2')); 1,05 (s, Me-C(2')). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,6 (s, C=O); 165,3 (s, C(3')); 61,1 (d, C(2)); 52,3 (q, MeO); 47,0 (t, C(5)); 39,1 (s, C(2')); 30,3 (t, C(3)); 25,1 (q, 2 Me); 24,1 (t, C(4)). EI-MS: 198 (12), 197 (100, $[M + 1]^+$), 170 (5). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (196,25): C 61,20, H 8,22, N 14,27; gef.: C 61,36, H 8,24, N 14,22.

1.2. *Synthese via Thioamid*. 1.2.1. *Methyl-N-(2-methylpropanthiioyl)-L-prolinat (5)*. Zu einer Lsg. von 1 g (5,01 mmol) **4** in 10 ml abs. Toluol wurden 1,013 g (2,51 mmol) Lawesson-Reagens gegeben. Darauf wurde das Gemisch auf 80° erhitzt und ca. 40 min gerührt. Die abgekühlte Lsg. wurde über *Celite* filtriert und nach Waschen mit Et_2O eingedampft. Der Rückstand wurde mittels SC (AcOEt) und Kugelrohrdestillation bei $150^\circ/1 \cdot 10^{-2}$ Torr gereinigt: 655 mg (60%) **5**. IR (Film): 2970m (sh), 2870w, 1745vs, 1440vs (sh), 1380w, 1360m, 1335m, 1270m, 1270m (sh), 1225m, 1203s, 1170s (sh), 1125w, 1090w, 1045w, 1016m, 970w. $^1\text{H-NMR}$: 5,08 (dd, $J = 8,5$, 8,0, H-C(2)); 3,95–3,75 (m, $\text{CH}_2(5)$); 3,73 (s, MeO); 3,05 (sept., $J = 6,5$, H-C(2')); 2,3–2,05 (m, $\text{CH}_2(3)$, $\text{CH}_2(4)$); 1,3–1,1 (m, 2 Me). $^{13}\text{C-NMR}$: 209,7 (s, C=S); 171,2 (s, C=O); 59,2, 58,7 (2d, C(2)); 52,5, 52,1 (2q, MeO); 46,9, 46,7 (2t, C(5)); 32,6, 32,3 (2d, C(2')); 31,5, 29,1, 24,9, 22,5 (4t, C(3), C(4)); 19,7, 19,0, 18,9, 18,7 (4q, 2 Me). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (215,31): C 55,78, H 7,96, N 6,51; gef.: C 55,22, H 8,34, N 6,41.

1.2.2. *Methyl-N-(1-chloro-2-methylprop-1-en-1-yl)-L-prolinat*. Eine Lsg. von 4,71 g (21,8 mmol) **5** in 25 ml abs. CH_2Cl_2 wurde mit 3 Tropfen DMF versetzt und im Eisbad auf 0° gekühlt. Zur Lsg. wurden 12 ml COCl_2 -Lsg. (2M in Toluol; 24 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren wurde eingedampft und der Rückstand in 30 ml abs. THF aufgenommen, mit 2,45 g (21,8 mmol) DABCO versetzt und 20 min gerührt. Das Gemisch wurde in einer Schutzgasfritte filtriert und der Rückstand mit THF gewaschen. Das Filtrat wurde ohne Aufarbeitung direkt weiterverwendet.

1.2.3. *Methyl-N-(2,2-dimethyl-2H-azirin-3-yl)-L-prolinat (3)*. Zur Lsg. aus *Exper.* 1.2.2 wurden 3,84 g (59 mmol) NaN_3 gegeben und über Nacht gerührt. Dann wurde das Gemisch über *Celite* filtriert, nach Waschen mit Et_2O das Lsgm. abgezogen, der Rückstand in AcOEt aufgenommen und die Lsg. mit ges. wässr. NaHCO_3 - und NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels zweimaliger SC (AcOEt/Hexan 9:1) gereinigt: 2,25 g (52%) **3**. $[\alpha]_D^{25} = -130,4$ ($c = 1,104$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$: 4,32 (d, $J = 4,2$, H-C(2)); 3,73 (s, MeO); 2,35–2,3 (m, $\text{CH}_2(5)$); 2,2–2,0 (m, $\text{CH}_2(3)$, $\text{CH}_2(4)$); 1,32 (s, Me-C(2')); 1,05 (s, Me-C(2')). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,6 (s, C=O); 165,3 (s, C(3')); 61,1 (d, C(2)); 52,3 (q, MeO); 47,0 (t, C(5)); 39,1 (s, C(2')); 30,3 (t, C(3)); 25,1 (q, 2 Me); 24,1 (t, C(4)).

2. *Synthese von Teilstegmenten von Trichovirin IIB*. 2.1. *Allgemeine Arbeitsvorschriften*. *Arbeitsvorschrift A*: Zu einer Lsg. von 1 equiv. Z-Aminosäure oder Z-Peptid in abs. CH_2Cl_2 wird unter Rühren bei 0° langsam eine Lsg. von 1,1 equiv. Azirin in der gleichen Menge abs. CH_2Cl_2 getropft. Die Lsg. wird darauf bei RT. gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lsgm. abgedampft und der Rückstand mittels SC gereinigt.

Arbeitsvorschrift B: Zu einer Lsg. von 1 equiv. Z-Aminosäure-methylester in THF/MeOH/ H_2O 3:1:1 werden unter gutem Rühren bei RT. 4 equiv. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 1N wässr. HCl auf pH 1 angesäuert und das org. Lsgm. abgedampft. Die verbleibende wässr. Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Arbeitsvorschrift C: Zu einer Lsg. von 1 equiv. Z-Aminosäure, 1,1 equiv. Amin und 1 equiv. HOBt in MeCN werden 2 bis 3 equiv. Et_3N gegeben. Unter intensivem Rühren und unter Eiskühlung wird eine Lsg. von 1 equiv. TBUTU⁸) (bzw. HBTU⁷) oder TPTU⁵) in MeCN gegeben. Das Gemisch wird bei RT. einige Stunden gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird ges. wässr. NaCl-Lsg. zugegeben und mit AcOEt extrahiert. Das org. Lsgm. wird abgedampft und der Rückstand mittels SC gereinigt.

2.2. *H-Leu-Aib-Pro-Leuol (9; Segment 11–14)*. 2.2.1. *Z-Leu-Aib-Pro-OMe (6)*. Gemäss *Arbeitsvorschrift A* wurden 1,352 g (5,1 mmol) Z-Leu-OH und 1 g (5,1 mmol) **3** umgesetzt. SC (AcOEt/Hexan 4:1) ergab 1,823 g (78%)

6 als farbloses Öl, welches i. HV. langsam auskristallisierte. Durch Umkristallisation aus (AcOEt/Hexan) wurden weisse Kriställchen vom Schmp. 130° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -60,9$ ($c = 1,025$, CHCl_3). IR (KBr): 3400m, 3370m, 3250m, 2970m, 2870w, 1745s, 1715s, 1670s, 1520s, 1460m, 1390w, 1375w, 1360m, 1280m (sh), 1250w, 1230s, 1200s, 1180m, 1145w, 1105m, 1090w, 1065s, 990w, 975w, 750w, 695w. $^1\text{H-NMR}$: 7,35–7,3 (*m*, 5 arom. H); 7,11 (br. *s*, NH(Aib)); 5,37 (*d*, $J = 8,3$, NH(Leu)); 5,10 (*s*, PhCH_2); 4,55–4,5 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 4,2–4,05 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 3,72 (*s*, MeO); 3,7–3,65, 3,6–3,5 (*2m*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,1–1,85 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,61, 1,57 (*2s*, 2 Me(Aib)); 1,65–1,5 (*m*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$, $\text{CH}_2(\text{Leu})$); 0,92 (*d*, $J = 6,1$, 2 Me(Leu)). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,9, 172,0, 170,8 (*3s*, 3 C=O); 156,2 (*s*, O–C=O); 136,3 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 128,2, 128,0 (*3d*, 5 arom. CH); 66,9 (*t*, PhCH_2); 60,8 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 56,9 (*s*, C(Aib)); 53,7 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 52,1 (*q*, MeO); 47,9 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 41,6 (*t*, CH_2); 27,8, 25,8 (*2t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Pro})$, $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 24,7 (*d*, CH(Leu)); 23,9, 23,4, 22,9, 22,0 (*4q*, 2 Me(Aib), 2 Me(Leu)); ESI-MS: 484 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ (461,56): C 60,11, H 7,78, N 8,76; gef.: C 60,27, H 7,90, N 8,53.

2.2.2. Z-Leu-Aib-Pro-OH (7). Gemäss *Arbeitsvorschrift B* wurden 749 mg (1,67 mmol) **6** mit 168 mg (4,1 mmol) LiOH·H₂O hydrolysiert. Das Produkt **7**, das nach dem Abdampfen des Lsgm. i. HV. als blassgelbes Öl (711 mg, 98%) vorlag, wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. $^1\text{H-NMR}$: 8,06 (br. *s*, OH); 7,32 (*m*, 5 arom. H, NH(Aib)); 5,86 (*d*, $J = 7,5$, NH(Leu)); 5,12, 5,05 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2); 4,53 (*t*, $J = 6,3$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 4,20 (*t*, $J = 6,5$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 3,50 (br. *s*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,05–1,5 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$); 1,50, 1,49 (*2s*, 2 Me(Aib)); 0,95–0,85 (*m*, 2 Me(Leu)). $^{13}\text{C-NMR}$: 174,4, 172,9, 172,2 (*3s*, 3 C=O); 156,6 (*s*, O–C=O); 136,2 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 128,2, 127,9 (*3d*, 5 arom. CH); 67,0 (*t*, PhCH_2); 60,9 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 56,8 (*s*, C(Aib)); 53,6 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 48,1 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 40,8 (*t*, CH_2); 27,5, 25,8 (*2t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Pro})$, $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 24,7 (*d*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$); 24,4, 23,1, 22,9, 21,8 (*4q*, 2 Me(Aib), 2 Me(Leu)).

2.2.3. Z-Leu-Aib-Pro-Leuol (8). Gemäss *Arbeitsvorschrift C* wurden 300 mg (0,67 mmol) **7** und 81 mg (0,69 mmol) Leucinol mit TPTU umgesetzt. SC (AcOEt/MeOH 20:1) ergab 302 mg (82%) **8**. Weisse Kristalle. Schmp. 134°. $[\alpha]_D^{20} = -36,2$ ($c = 0,998$, CHCl_3). IR (KBr): 3410s, 3290vs, 3250vs, 3060w, 3030w, 2950vs, 2870s, 1730vs, 1645vs (sh), 1615vs, 1550vs, 1530vs, 1470s, 1450s, 1410s, 1385m, 1375m, 1360m, 1335w, 1300m, 1255s, 1225m (sh), 1200m, 1170m, 1150w, 1130w, 1115w, 1080w, 1060s, 1030m, 780w, 740s, 710w, 695w. $^1\text{H-NMR}$: 7,4–7,35 (*m*, 5 arom. H, NH(Aib)); 7,24 (*d*, $J = 9,4$, NH(Leuol)); 6,21 (*d*, $J = 7,1$, NH(Leu)); 5,18, 5,06 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2); 4,37 (*t*, $J = 7,7$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 4,15–4,05 (*m*, $\text{CH}_2\text{OH}(\text{Leuol})$); 3,64 (*dd*, $J = 8,4$, 3,0, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 3,5–3,35 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leuol})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leuol})$); 3,10 (br. *s*, OH); 2,23 (*d*, $J = 7,5$, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leuol})$); 1,8–1,4 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leu})$); 1,42, 1,38 (*2s*, 2 Me(Aib)); 1,25–0,85 (*m*, 2 Me(Leu), 2 Me(Leuol)). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,2, 172,5, 172,4 (*3s*, 3 C=O); 156,6 (*s*, O–C=O); 136,3 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 128,2, 128,0 (*3d*, 5 arom. CH); 67,0 (*t*, PhCH_2); 65,6 (*t*, $\text{CH}_2(\text{Leuol})$); 63,6 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 56,8 (*s*, C(Aib)); 54,0 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 50,0 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leuol})$); 48,5 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 40,3 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leu})$); 39,3 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leuol})$); 28,6 (*d*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leuol})$); 28,9, 26,0 (*2t*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 24,9 (*d*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$); 25,8, 24,9, 23,3, 22,9, 22,3, 21,7 (*6q*, 2 Me(Aib), 2 Me(Leu), 2 Me(Leuol)). ESI-MS: 569 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$ (546,70): C 63,71, H 8,48, N 10,25; gef.: C 63,80, H 8,68, N 10,45.

2.2.4. H-Leu-Aib-Pro-Leuol (9). Eine Lsg. von 101 mg (0,18 mmol) **8** in 6 ml MeOH wurde mit 15 mg 10% Pd/C versetzt und unter H₂ (Ballon) bei RT. gerührt (DC-Kontrolle (AcOEt/MeOH 20:1)). Nach 2,5 h wurde die Lsg. 2mal über *Celite* filtriert und das Lsgm. i. HV. abgezogen: 73 mg (98%) **9**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 300 MHz): 7,50 (*d*, $J = 7,5$, NH); 4,45–4,4 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 3,98 (br. *s*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 3,8–3,75 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leuol})$); 3,55–3,45 (*m*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$, $\text{CH}_2\text{OH}(\text{Leuol})$); 3,35–3,3 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leu})$, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leuol})$); 2,24 (br. *s*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leuol})$); 1,95–1,75 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,55–1,25 (*m*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$); 1,48, 1,40 (*2s*, 2 Me(Aib)); 1,0–0,9 (*m*, 2 Me(Leu), 2 Me(Leuol)).

2.3. Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-Aib-OH (16; Segment 6–10). **2.3.1. Z-Ser(t-Bu)-Val-O-Me (10).** Gemäss *Arbeitsvorschrift C* wurden 1084 mg (3,67 mmol) **Z-Ser(t-Bu)-OH** und 636 mg (3,8 mmol) **H-Val-O-Me·HCl** unter Verwendung von HBTU (1,436 g, 3,8 mmol) gekuppelt. SC (AcOEt/Hexan 2:3) ergab 1,445 g (96%) **10**. Weisse Kristalle. Schmp. 74°. $[\alpha]_D^{21} = +34,5$ ($c = 1,014$, CHCl_3). IR (KBr): 3400m, 3370w, 3250m, 2970m (sh), 2875w, 1745s, 1715vs, 1670vs, 1520vs (br.), 1460m, 1390w, 1375w, 1360m, 1280m, 1230s, 1200s, 1145w, 1105m, 1090m, 1065s, 1035w, 1020w, 990w, 975w, 750w, 695m. $^1\text{H-NMR}$: 7,4–7,3 (*m*, 5 arom. H); 5,75 (br. *s*, NH(Ser)); 5,11 (*m*, PhCH_2); 4,55 (*dd*, $J = 4,6$, 4,2, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,28 (br. *s*, NH(Val)); 3,84 (*dd*, $J = 4,7$, 2,8, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 3,72 (*s*, MeO); 3,41 (*t*-artig, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 2,2–2,15 (*m*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 1,22 (*s*, Me_3C); 0,94, 0,90 (*2d*, $J = 7$, 2 Me(Val)). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,0, 170,4 (*2s*, 2 C=O); 156,1 (*s*, O–C=O); 136,2 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 128,2, 128,1 (*3d*, 5 arom. CH); 74,3 (*s*, Me_3C); 67,1 (*t*, PhCH_2); 61,8 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 57,2 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 54,4 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 52,0 (*q*, MeO); 31,3 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 27,3 (*q*, Me_3C); 19,0, 17,7 (*2q*, 2 Me(Val)). CI-MS: 410 (23), 409 (100, $[\text{M} + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (408,49): C 61,75, H 7,89, N 6,86; gef.: C 61,82, H 7,96, N 7,00.

2.3.2. Z-Ser(t-Bu)-Val-OH (11). Gemäss *Arbeitsvorschrift B* wurden 419 mg (1,03 mmol) **10** mit 171 mg (4,17 mmol) LiOH·H₂O hydrolysiert. Abdampfen des Lsgm. i. HV. ergab 396 mg (98%) **11**. Farblose Kristalle.

Schmp. 74°. $[\alpha]_D^{25} = +36,6$ ($c = 1,011$, CHCl_3). IR (KBr): 3310s (br.), 2970s, 2930s, 2870m, 1725vs, 1700vs, 1640vs, 1535s (sh), 1470w, 1455w, 1390w, 1365m, 1240s (br.), 1195m, 1145m, 1090m (sh), 1040m, 1030m, 740w, 695w. $^1\text{H-NMR}$: 8,75 (br. s, OH); 7,35–7,3 (*m*, 5 arom. H, NH(Val)); 5,89 (*d*-artig, NH(Ser)); 5,11 (*s*, PhCH_2); 4,56 (*dd*, $J = 4,6$, 4,0, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 4,32, 3,79 (2 br. s, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,42 (*t*, $J = 8,2$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 2,25–2,2 (*m*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 1,18 (*s*, Me_3C); 0,96, 0,93 (2*d*, $J = 6,8$, 2 Me(Val)). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,3, 170,9 (2s, 2 C=O); 156,2 (*s*, O–C=O); 136,2 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 128,1, 128,0 (3*d*, 5 arom. CH); 74,4 (*s*, Me_3C); 67,2 (*t*, PhCH_2); 61,8 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 57,2 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 54,5 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 31,0 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 27,3 (*q*, Me_3C); 19,1, 17,5 (2*q*, 2 Me(Val)). CI-MS: 412 (8, $[M + \text{NH}_4]^+$), 396 (22, $[M + 2]^+$), 395 (100, $[M + 1]^+$), 339 (15).

2.3.3. *Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-OMe* (**12**). Gemäss *Arbeitsvorschrift A* wurden 127 mg (0,32 mmol) **11** und 64 mg (0,32 mmol) **3** umgesetzt (18 h). SC (AcOEt/Hexan 5:1) ergab 148 mg (66%) **12**. Farbloses Öl, welches i. HV. langsam kristallisierte. Schmp. 84°. $^1\text{H-NMR}$: 7,36 (*s*, 5 arom. H); 7,15–7,05 (*m*, NH(Aib), NH(Val)); 5,71 (*d*, $J = 5,9$, NH(Ser)); 5,2–5,1 (*m*, PhCH_2); 4,51 (br. s, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,25 (*t*-artig, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 3,85 (*d*, $J = 6,5$, 1 H, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,71 (*s*, MeO, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,46 (*d*, $J = 6,2$, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,15–1,8 (*m*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$, $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Ser})$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,60, 1,57 (2s, 2 Me(Aib)); 1,17 (*s*, Me_3C); 0,95–0,85 (*m*, 2 Me(Val)). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,0, 171,9, 170,4, 169,2 (4s, 4 C=O); 156,2 (*s*, O–C=O); 136,0 (*s*, 1 arom. C); 128,7, 128,4, 128,1 (3*d*, 5 arom. CH); 74,1 (*s*, Me_3C); 67,2 (*t*, PhCH_2); 64,4 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 61,6 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 60,8 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 58,6 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 56,9 (*s*, C(Aib)); 55,3 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 52,1 (*q*, MeO); 48,0 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 30,8 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 27,3 (*q*, Me_3C); 19,2, 18,0 (2*q*, 2 Me(Aib)); 14,2, 13,7 (2*q*, 2 Me(Val)). ESI-MS: 613 (100, $[M + \text{Na}]^+$).

2.3.4. *Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-OH* (**13**). Eine Lsg. von 748 mg (1,27 mmol) **12** in 25 ml Lsgm.-Gemisch wurde gemäss *Arbeitsvorschrift B* mit 212 mg (5,1 mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ hydrolysiert. Nach dem Ansäuern mit wässr. 1N HCl auf pH 1 wurde das Lsgm. vorsichtig abgedampft. Extraktion mit CH_2Cl_2 und Eindampfen ergaben 495 mg (68%) **13**. Blassgelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$: 7,35–7,3 (*m*, 5 arom. H); 7,1 (br. s, NH(Aib)); 6,85 (*d*-artig, NH(Val)); 5,75 (*d*, $J = 5,9$, NH(Ser)); 5,14, 5,12 (*AB*, $J = 14$, PhCH_2); 4,6–4,45 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,3–4,2 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 3,9–3,75 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,70 (br. s, 1 H, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,55–3,4 (*m*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,25–1,8 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,59, 1,56, 1,51, 1,46 (4s, 2 Me(Aib)); 1,17 (*s*, Me_3C); 0,95–0,85 (*m*, 2 Me(Val)). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,3, 172,7, 170,9, 169,4 (4s, 4 C=O); 156,8 (*s*, O–C=O); 136,0 (*s*, 1 arom. C); 128,8, 128,6, 128,1 (3*d*, 5 arom. CH); 74,1 (*s*, Me_3C); 67,2 (*t*, PhCH_2); 65,3 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 61,6 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 61,1 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 60,9 (*s*, C(Aib)); 56,7 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 55,3 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 48,0 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 29,7 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 27,3 (*q*, Me_3C); 19,4, 19,2 (2*q*, 2 Me(Aib)); 18,0, 17,2 (2*q*, 2 Me(Val)). ESI-MS: 599 (100, $[M + \text{Na}]^+$).

2.3.5. *Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-Aib-N(Ph)Me* (**15**). Gemäss *Arbeitsvorschrift A* wurden 300 mg (0,52 mmol) **13** mit 100 mg (0,57 mmol) 3-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**14**) umgesetzt. Nach ca. 24 h bei RT. und 3 h bei 35° wurde der unlösliche Anteil in der Lsg. abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mittels SC (AcOEt/MeOH 15:1) gereinigt: 101 mg (42%) **15**. Weisses Schaum. $^1\text{H-NMR}$: 7,35–7,25 (*m*, 10 arom. H, 2 NH(Aib)); 6,61 (*d*, $J = 7,6$ NH(Val)); 5,77 (*d*, $J = 4,0$, NH(Ser)); 5,22, 5,10 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2); 4,56 (br. s, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,25–4,1 (*m*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 3,81 (*dd*, $J = 9,4$, 3,6, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,6–3,55 (*m*, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 3,46 (*s*, MeN); 3,4–3,35 (*m*, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,4–2,35 (*m*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 2,15–1,8 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,65–1,3 (*m*, 4 Me(Aib)); 1,19 (*s*, Me_3C); 0,96 (*d*, $J = 6,8$ Me(Val)); 0,92 (*d*, $J = 6,6$, Me(Val)). ESI-MS: 773 (100, $[M + \text{Na}]^+$).

2.3.6. *Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-Aib-OH* (**16**). Zu einer Lsg. von 95 mg (0,13 mmol) **15** in 1 ml THF wurde bei 0° unter intensivem Rühren 1 ml wässr. 6N HCl langsam zugegeben. Nach 2,5 h wurden 0,5 ml wässr. 4N HCl zugegeben. Das Gemisch wurde 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, das Lsgm. abgezogen und der Rückstand i. HV. getrocknet: 76 mg (91%) **16**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$: 7,76 (*s*, NH(Aib)); 7,36 (*s*, 5 arom. H); 7,34 (*s*, NH(Aib)); 6,61 (*s*, NH(Val)); 5,81 (*s*, NH(Ser)); 5,25–5,05 (*m*, PhCH_2); 4,49 (*s*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,28 (br. s, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 4,17 (*s*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 3,75–3,7 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,6–3,55 (*m*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 2,18 (br. s, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 2,05–1,75 (*m*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,56, 1,55, 1,43, 1,42 (4s, 4 Me(Aib)); 1,19 (*s*, Me_3CO); 0,95, 0,82 (2*d*, $J = 6,7$, 2 Me(Val)). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,8, 173,1, 172,4, 170,9, 170,7 (5s, 5 C=O); 157,7 (*s*, O–C=O); 135,8 (*s*, 1 arom. C); 128,8, 128,6, 127,8 (3*d*, 5 arom. CH); 74,5 (*s*, Me_3C); 67,9 (*t*, PhCH_2); 67,5 (*t*, $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 62,8 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 62,7 (*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 57,9, 57,3 (2s, 2 C(Aib)); 56,9, 56,7 (2*d*, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 48,5 (*t*, $\text{CH}_2(\beta)$ und $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 29,0 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 27,4 (*q*, Me_3C); 25,8, 25,0 (2*q*, 2 Me(Aib)); 19,5 (*q*, 2 Me(Aib)); 16,8 (*q*, 2 Me(Val)). ESI-MS: 684 (100, $[M + \text{Na}]^+$), 662 (87, $[M + 1]^+$).

2.4. *Z-Ser(t-Bu)-Val-Aib-Pro-Aib-Leu-Aib-Pro-Leuol* (**17**; Segment 6–14). Gemäss *Arbeitsvorschrift C* wurden 70 mg (0,11 mmol) **16** und 48 mg (0,12 mmol) **9** in 5 ml MeCN mit 34 mg (0,11 mmol) TBTU umgesetzt. Nach Extraktion mit AcOEt wurde mittels SC (AcOEt/MeOH 10:1) gereinigt. Das rohe **17** (109 mg (85%) gelbes Öl) wurde in wenig AcOEt aufgenommen und durch Zugabe von Hexan zur Kristallisation gebracht. Die farblosen

Kristalle wurden für die Röntgen-Kristallstrukturanalyse verwendet. ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz; Zuordnungen mittels TOCSY, Fig. 3): 7,71, 7,69 (2s, 2 NH(Aib)); 7,44 (d, $J = 9$, NH(Leuol)); 7,37–7,32 (m, 5 arom. H, NH(Leu), NH(Aib)); 6,56 (d, $J = 8$, NH(Val)); 5,90 (d, $J = 4$, NH(Ser)); 5,24, 5,11 (AB, $J = 12,4$, PhCH_2); 4,44 (t, $J = 8$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 4,35–4,3 (m, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 4,29 (dd, $J = 4,1$, 3,6 $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 4,17–4,11 (m, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 4,09–4,04 (m, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leuol})$); 3,79 (dd, $J = 6, 4$, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,8–3,75 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 3,72 (dd, $J = 9, 3$, 1 H von $\text{CH}_2\text{OH}(\text{Leuol})$); 3,7–3,65 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 3,65–3,6 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 3,53–3,51 (m, 1 H von $\text{CH}_2\text{OH}(\text{Leuol})$, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$); 3,45 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\delta)(\text{Pro})$);

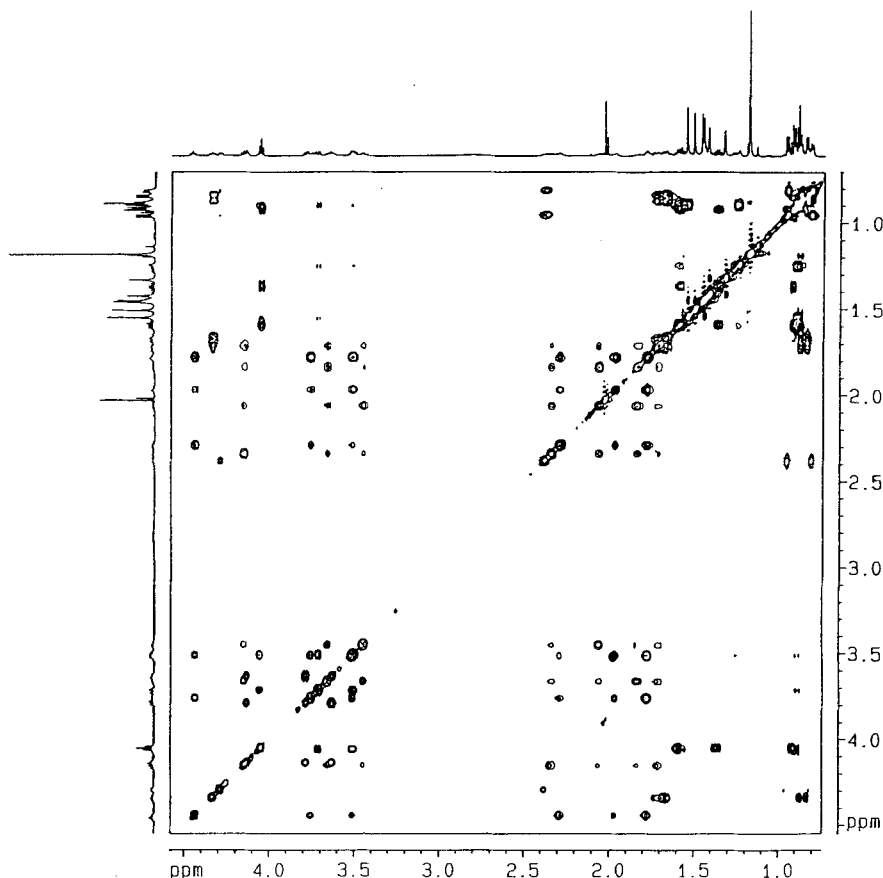


Fig. 3. ^1H -TOCSY-Spektrum von **17** (CDCl_3 , 600 MHz; 4,5–0,7 ppm)

2,4–2,3 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Pro})$, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 2,3–2,25, 2,1–2,05, 2,0–1,95 (3m, 3 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Pro})$); 1,85–1,8 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,8–1,75 (m, $\text{CH}_2(\gamma)(\text{Pro})$); 1,75–1,6 (m, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leu})$, 1 H von $\text{CH}(\gamma)(\text{Pro})$); 1,6–1,55 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leuol})$); 1,54, 1,51, 1,46, 1,45, 1,42, 1,32 (6s, 6 Me(Aib)); 1,4–1,35 (m, 1 H von $\text{CH}_2(\beta)(\text{Leuol})$); 1,3–1,25 (m, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leuol})$); 1,18 (s, Me_3C); 0,98–0,81 (m, 2 Me(Leu), 2 Me(Leuol), 2 Me(Val)). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150,9 MHz; Zuordnungen mittels HSQC, Fig. 4): 175,2, 173,4, 173,1, 172,8, 172,6, 171,4, 171,2, 170,8 (8s, 8 C=O); 157,2 (s, O–C=O); 135,8 (s, 1 arom. C); 128,8, 128,6, 127,6 (3d, 5 arom. CH); 74,3 (s, Me_3C); 67,5 (t, PhCH_2); 65,3 (t, $\text{CH}_2\text{OH}(\text{Leuol})$); 64,6 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 64,3 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leuol})$); 63,3 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Pro})$); 60,8 (t, $\text{CH}_2(\beta)(\text{Ser})$); 58,0 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Val})$); 57,1 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Ser})$); 57,0 (s, C(Aib)); 56,7 (s, 2 C(Aib)); 51,9 (d, $\text{CH}(\alpha)(\text{Leu})$); 48,9 (t, $\text{CH}_2(\text{Pro})$); 48,7 (t, $\text{CH}_2(\text{Pro})$); 40,1 (t, $\text{CH}_2(\text{Pro})$); 39,3 (t, $\text{CH}_2(\text{Leu})$); 30,6 (t,

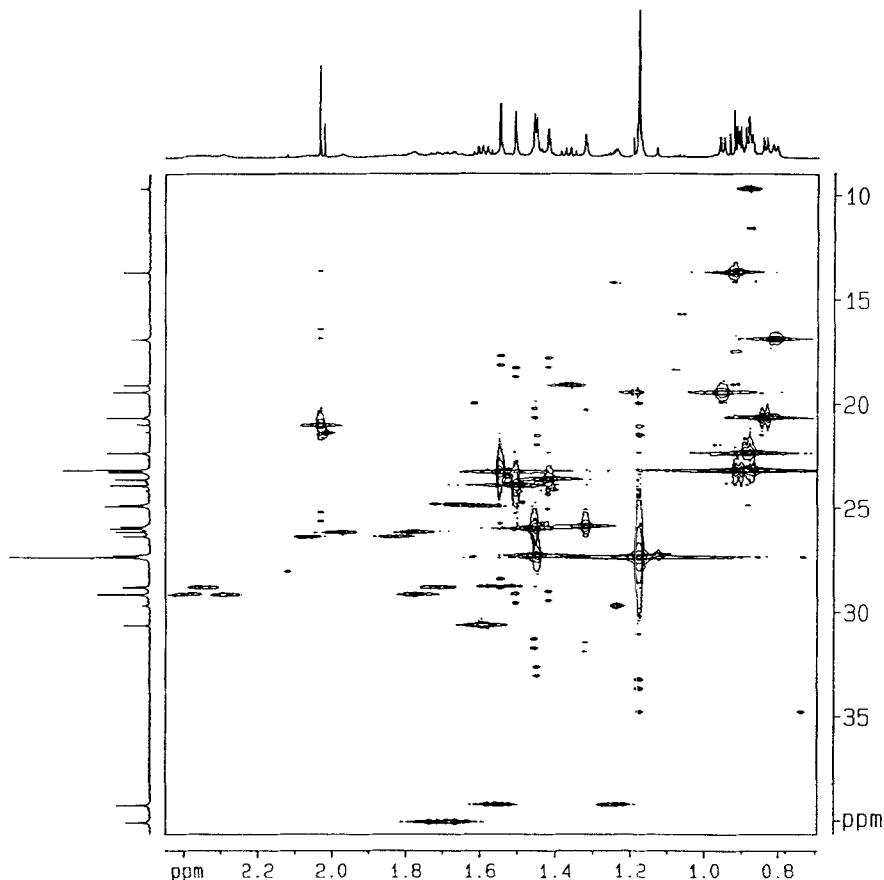


Fig. 4. $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -HSQC-Spektrum von **17** (CDCl_3 , 600 MHz; 40–10 ppm bzw. 2,4–0,7 ppm)

$\text{CH}_2(\text{Leuol})$; 29,1 (*d*, $\text{CH}(\beta)(\text{Val})$); 28,8 (*t*, $\text{CH}_2(\text{Pro})$); 27,4 (*q*, Me_3C); 27,3 (*q*, $\text{Me}(\text{Aib})$); 26,4, 26,1 (*2t*, 2 $\text{CH}_2(\text{Pro})$); 26,0, 25,9 (*2q*, 2 $\text{Me}(\text{Aib})$); 24,9, 24,8 (*2d*, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leuol})$, $\text{CH}(\gamma)(\text{Leu})$); 23,9, 23,6, 23,3 (*3q*, 3 $\text{Me}(\text{Aib})$); 23,2, 22,4 (*2q*, $\text{Me}(\text{Leuol})$, $\text{Me}(\text{Leu})$); 20,7 (*q*, $\text{Me}(\text{Leu})$); 19,4, 16,9 (*2q*, 2 $\text{Me}(\text{Val})$); 13,7 (*q*, $\text{Me}(\text{Leuol})$). ESI-MS: 1078 (24, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 555 (56), 550 (100).

3. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von **17** (s. Tab. und Fig. 1 und 2)¹¹⁾. *Intensitätsmessung und Verfeinerung.* Alle Intensitätsmessungen wurden auf einem *Rigaku-AFC5R*-Diffraktometer mit MoK_α -Strahlung (Graphit-Monochromator) und einem '12 kW rotating anode'-Generator durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für *Lorentz*- und *Polarisations*-faktoren, aber nicht für Absorptionen, unterzogen. Die Strukturaufklärung mit direkten Methoden erfolgte mit dem Programmsystem *SnB* [24]. Sie lieferte die Lage von ca. 90% der schweren Atome. Die übrigen schweren Atome wurden unter Verwendung der 'Fourier expansion routine' von *DIRDIF* [25] lokalisiert. Die eine Me-Gruppe ($\text{C}(59)$) der Isobutyl-Gruppe von *Leuol* war ungeordnet; deshalb wurden zwei Lagen mit Besetzungsfaktoren von 0,5 verfeinert. Die schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-faktoren verfeinert. Alle Amid- und Hydroxy-H-Atome wurden in den durch Differenzelektrodenberechnungen bestimmten Positionen plziert und ihre Lagen mit individuellen isotropen Temp.-fakto-

¹¹⁾ Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim *Cambridge Crystallographic Data Center*, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, deponiert und können dort angefordert werden.

Tabelle. Kristallographische Daten für die Verbindung 17

17		17	
Kristallisiert aus	CHCl ₃ /Hexan	Ber. Dichte [gcm ⁻³]	1,160
Empirische Formel	C ₅₄ H ₈₉ N ₉ O ₁₂	Linearer Absorptionskoeffizient	0,0820
Formelgewicht	1056,35	μ (MoK α) [mm ⁻¹]	
Kristallfarbe	farblos	'Scan'-Typ	$\omega/2\theta$
Kristallform	Prismen	$2\theta_{\max}$ [°]	50
Kristallgrösse	0,23 · 0,33 · 0,48	Zahl der gemessenen Reflexe	11354
Kristallsystem	monoclin	Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	10600
Temperatur [K]	173(1)	Zahl der verwendeten Reflexe	7500
Raumgruppe	P2 ₁	($I > 2\sigma(I)$)	
Z	2	Zahl der Variablen	716
Gitterparameter		R	0,0522
Zahl der zentrierten Reflexe	25	R _w ^{a)}	0,0499
Bereich [°]	37 < 2 θ < 40	Gewichtsschema	1/w = $\sigma^2(F_o)$ + (0,0075F _o) ²
a [Å]	18,469(2)	'Goodness of fit'	1,975
b [Å]	17,041(6)	'Final $\Delta_{\max}/\sigma$ '	0,05
c [Å]	9,965(2)	$\Delta\rho$ (max, min) [e Å ⁻³]	0,50, -0,23
β [°]	105,440(8)		
V [Å ³]	3023(1)		

a) Minimisierte Funktion $\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2$.

ren verfeinert. Die an C-Atome gebundenen H-Atome wurden in geometrisch berechneten Positionen mit einem (C–H)-Abstand von 0,95 Å und zugeordneten fixierten isotropen Temp.-faktoren mit einem Wert von 1,2 B_{eq} des C-Atoms plazierte. Für die Orientierung der Methyl-H-Atome wurden Peaks aus Differenzelektronendichte-Berechnungen verwendet; die H-Atome der einen Lage der ungeordneten Me-Gruppe (C(59)) wurden nicht berücksichtigt. Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren verwendet. Die kristallographischen Daten sind in der *Tabelle*, die Molekülstruktur in *Fig. 1* wiedergegeben. Die neutralen Streufaktoren für die schweren Atome wurden aus [26a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [27]. In F_c wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [28]; die Werte für f' und f'' stammen aus [26b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN-Software-Pakets [29] ausgeführt. Die absolute Konfiguration von 17 wurde nicht bestimmt, sondern aus der bekannten (S)-Konfiguration des eingesetzten L-Prolins hergeleitet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, in 'Amino Acids', Eds. G. Lubec und G. A. Rosenthal, ESCOM, Leiden, 1990, S. 29.
- [2] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 271.
- [3] W. Altherr, Dissertation, Universität Zürich, 1994.
- [4] I. Dannecker-Dörig, Dissertation, Universität Zürich, 1995.
- [5] H. Brückner, T. Kripp, M. Kiess, in 'Peptides 1990', Eds. E. Giralt und D. Andreu, ESCOM, Leiden, 1991, S. 347.
- [6] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 13.
- [7] W. Altherr, H. Heimgartner, in 'Peptides 1990', Eds. E. Giralt und D. Andreu, ESCOM, Leiden, 1991, S. 107.
- [8] P. Blaser, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1990.
- [9] W. Altherr, H. Heimgartner, in 'Peptides 1992', Eds. C. H. Schneider und A. N. Eberle, ESCOM, Leiden, 1993, S. 387.
- [10] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 140.
- [11] Ch. B. Bucher, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 935.
- [12] Vorgetragen von Ch. B. B. anlässlich der Herbstversammlung der Neuen Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern, 20. Okt. 1995; vgl. Ch. B. Bucher, H. Heimgartner, *Chimia* **1995**, 49, 261.
- [13] H. Brückner, A. Koza, in 'Peptides 1992', Eds. C. H. Schneider und A. N. Eberle, ESCOM, Leiden, 1993, S. 385.

- [14] H. Brückner, W. A. König, M. Greiner, G. Jung, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 508.
- [15] C. K. Johnson, 'ORTEP II, Report ORNL-5138', Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [16] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.
- [17] S. M. Ametamey, Dissertation, Universität Zürich, 1989.
- [18] Ch. B. Bucher, geplante Dissertation, Universität Zürich.
- [19] H. Schmitt, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 321.
- [20] H. Wenschuh, M. Beyermann, H. Haber, J. K. Seydel, E. Krause, M. Bienert, L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 405.
- [21] C. Toniolo, E. Benedetti, *Macromolecules* **1991**, *24*, 4004; C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, G. Valle, G. Cavicchioni, G. Prêcigoux, A. Aubry, J. Kamphuis, *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061; vgl. auch F. Formaggio, M. Crisma, G. M. Bonora, M. Pantano, G. Valle, C. Toniolo, A. Aubry, D. Bayeul, J. Kamphuis, *Peptide Res.* **1995**, *8*, 6.
- [22] R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt, W. Winter, *Biopolymers* **1985**, *24*, 979; I. L. Karle, J. L. Flippen-Anderson, K. Uma, H. Balaram, P. Balaram, *ibid.* **1990**, *29*, 1433.
- [23] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [24] R. Miller, S. M. Gallo, H. G. Khalak, C. M. Weeks, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 613.
- [25] P. T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W. P. Bosman, R. de Gelder, R. Israel, J. M. M. Smits, 'DIRDIF-94. The DIRDIF Program System', technical report of the Crystallography Laboratory, University Nijmegen, The Netherlands, 1994.
- [26] a) E. N. Maslen, A. G. Fox, M. A. O'Keefe, in 'International Tables for Crystallography', Vol. C, Ed. A. J. C. Wilson, Kluwer Academic Publ., Dordrecht, 1992, Tab. 6.1.1.1, S. 477; b) D. C. Creagh, W. J. McAuley, *ibid.* Tab. 4.2.6.8, S. 219.
- [27] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [28] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [29] 'TEXSAN, Single Crystal Structure Analysis Software, Version 5.0', Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas, 1989.