

61. Synthese eines cyclischen Depsipeptids mittels Amidcyclisierung

von Daniel Obrecht¹⁾ und Heinz Heimgartner*

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

(9.XI.83)

Synthesis of a Cyclic Depsipeptide via an Amide Cyclization

Summary

The synthesis of (*S*)-Pms-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib-N(CH₃)₂ (**12**) has been achieved according to *Scheme 3*. For the formation of fragment **11**, the reaction of *Z*-alanine (*Z* = benzyloxycarbonyl) and 3-dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) has been used, whereby **1** serves as an aminoisobutyric-acid dimethylamide (Aib-N(CH₃)₂) equivalent. Treatment of a suspension of **12** in toluene with HCl gas at 100° led to the cyclic depsipeptide **13** in 72% yield (*Scheme 4*). In presence of water, the acid **14** was isolated as the sole product. A mechanism for the formation of **13** and **14** via an oxazolinone intermediate, is postulated in *Scheme 4*.

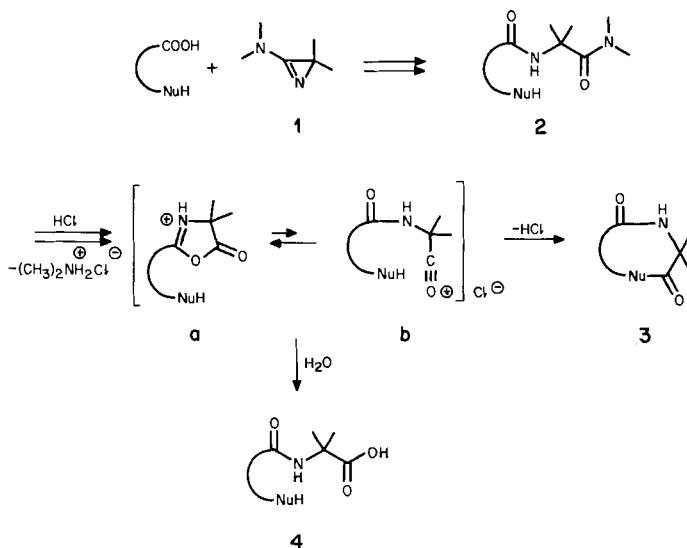
1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Verwendung von 3-Amino-2*H*-azirinen als Aminosäure-Äquivalente in der Heterocyclensynthese [1], haben wir vor kurzem über die Herstellung von 6-, 9-, 12- und 15-gliedrigen Heterocyclen vom Typ der cyclischen Depsipeptide berichtet [2] (*Scheme 1*). Dabei konnte gezeigt werden, dass 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) tatsächlich als Aminoisobuttersäure (Aib)-Äquivalent zur Kondensation von Carbonsäuren mit einer Aib-Einheit und zur Verlängerung von Peptiden um eine oder mehrere Aib-Einheiten eingesetzt werden kann. Es ist bemerkenswert, dass für die Umsetzung von **1** mit bifunktionellen Carbonsäuren letztere meistens in ungeschützter Form eingesetzt werden können. Die Überführung der endständigen Dimethylamidgruppe von **2** in die entsprechende Carbonsäure **4**, welche erneut mit **1** umgesetzt werden kann, gelingt durch Behandlung einer Suspension von **2** in wässrigem CH₃CN mit HCl-Gas. Wie schon früher gezeigt worden ist [3], verläuft diese Umfunktionalisierung unter den gewählten Bedingungen vollständig selektiv, d. h. die übrigen Amidbindungen der Molekel werden nicht gespalten, und bei optisch aktiven Substraten tritt keine Racemisierung ein.

In Abwesenheit von externen Nucleophilen erfolgt die Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamidgruppe von **2** (*Scheme 1*) unter Beteiligung der internen nucleophilen Gruppe NuH, was zur Bildung heterocyclischer Verbindungen vom Typ **3** führt. Als Modellreaktion ist z. B. das aus (±)-Mandelsäure und drei Äquivalenten Aminoazirin **1** erhaltene Tetraamid **5** zum cyclischen, 12-gliedrigen Depsipeptid **6**²⁾

¹⁾ Teil der Dissertation von D.O., Universität Zürich 1983 [1].

²⁾ Als Depsipeptide (Peptolide) werden peptidartige Verbindungen (heterodetische Peptide) bezeichnet, deren Grundgerüst neben Amidbindungen auch Esterbindungen enthält [4-6].

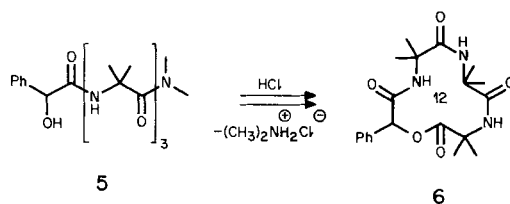
Schema 1



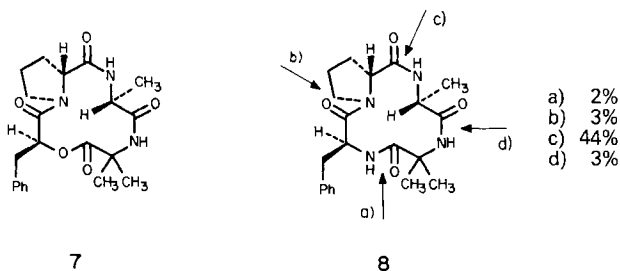
umgesetzt worden [2] (*Schema 2*). Diese über ein 2-Oxazolin-5-on verlaufende Cyclisierungsreaktion lieferte **6** mit der überraschend hohen Ausbeute von 89%. Im Gegensatz zu den üblichen Synthesen von cyclischen Depsipeptiden [4–6], bei welchen der Cyclisierungsschritt unter Bildung einer Amidbindung verläuft, wird bei der in *Schema 2* skizzierten Cyclisierung eine Esterbindung geknüpft.

Wir haben nun versucht, diese neue Strategie zur Synthese von Depsipeptiden, bei der erstens eine terminale Dimethylamidgruppe unter sauren Reaktionsbedingungen als «aktiviertes Carbonsäurederivat» wirkt («Amidcyclisierung») und zweitens der Ringschluss unter Bildung der Lactonfunktion verläuft, zu verallgemeinern. So sollte z. B. versucht werden, die Hydroxy- und Aminosäuren zu variieren, d. h. vor allem andere Aminosäuren an Stelle von Aib einzubauen. Als attraktive Zielmolekel erschien uns cyclo-[(*S*)-Pms³-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib] (**7**), ein heterodetisches Analogon zu dem von *Rich et al.* [7] bearbeiteten Tetrapeptid cyclo-[(*S*)-Phe-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib] (**8**). Das letztere wurde – als Modellverbindung für Chlamydocin [8] – in einer systemati-

Schema 2

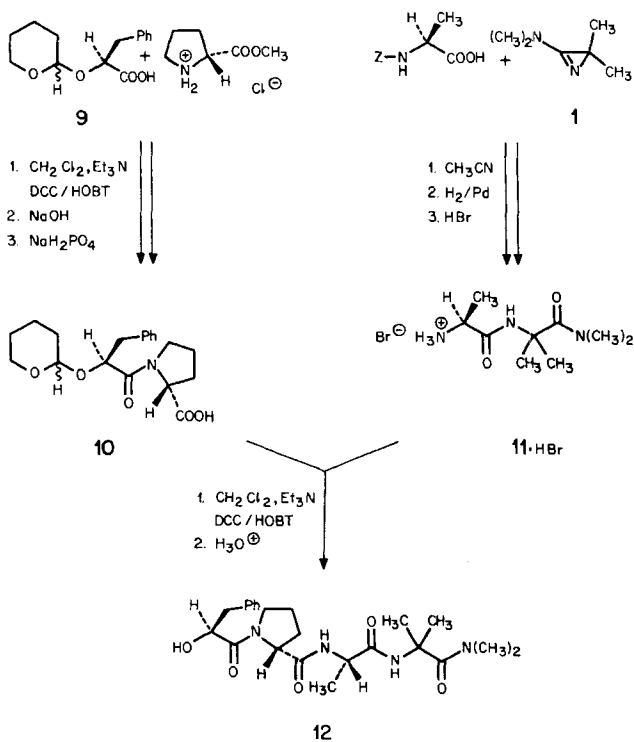


³⁾ In Analogie zu [4] [6] soll im folgenden für Phenylmilchsäure die Abkürzung Pms verwendet werden.



schen Untersuchung des Cyclisierungsschrittes aus allen vier möglichen offenkettigen Vorläufern synthetisiert. Die unter Verwendung des Verdünnungsprinzips erreichten Ausbeuten lagen bei 2–44%. Erwähnenswert ist dabei, dass der Ringschluss *a* zwischen Phe und Aib mit sehr schlechter Ausbeute verläuft. Bei der im folgenden beschriebenen Synthese des zu **8** analogen Depsipeptides **7** wurde der zu *a* analoge Ringschluss zwischen Pms und Aib angestrebt.

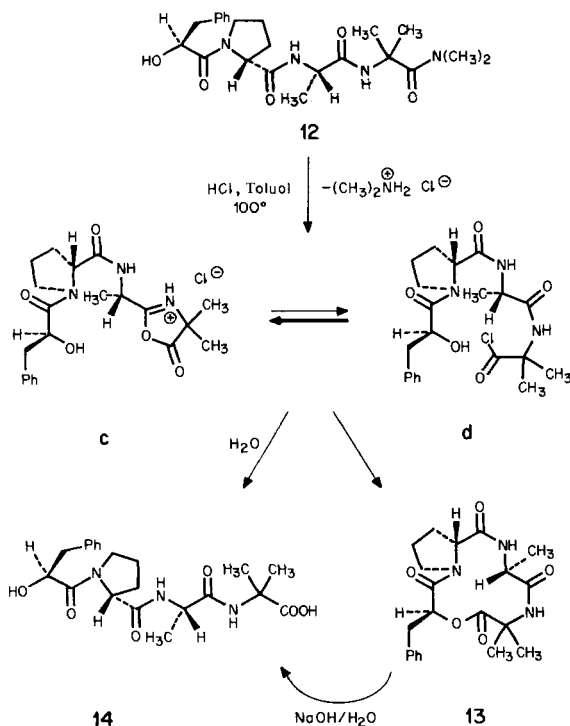
Schema 3



2. Synthese des offenkettigen Vorläufers (*S*)-Pms-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib-N(CH₃)₂. – Der für (*S*)-Pms-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib-N(CH₃)₂ (**12**) gewählte Syntheseweg ist in *Schema 3* skizziert. Dabei wurden im wesentlichen in der Peptidchemie gebräuchliche Methoden verwendet. Die Kondensation der THP-geschützten⁴⁾ (*S*)-Phenylmilchsäure (**9**) mit (*R*)-Prolin zum Fragment **10** erfolgte in CH₂Cl₂ mit DCC⁵⁾ nach der Hydroxybenzotriazolmethode [9] mit einer Ausbeute von 90%. Das zweite Fragment **11** wurde in ebenfalls 90% Ausbeute durch Umsetzung von *Z*-geschütztem⁶⁾ (*S*)-Alanin mit dem Aminoazirin **1**, anschließende Entfernung der Schutzgruppe und Überführung ins Hydrobromid erhalten. Die Verknüpfung der beiden Fragmente **10** und **11** zum offenkettigen Vorläufer **12** des gewünschten Cyclo-Depsipeptides **8** gelang wiederum nach der DCC/Hydroxybenzotriazolmethode; die Ausbeute dieses Schrittes betrug 64%.

3. Cyclisierung von **12 zu cyclo-[(*S*)-Pms-(*R*)-Pro-(*S*)-Ala-Aib].** – Für den Ringschluss von **12** zum cyclischen Depsipeptid **13** wurde das Verfahren der direkten Amidcyclisierung gewählt, welches sich für den Cyclisierungsschritt bei der Synthese 6-, 9-, 12- und 15-gliedriger Depsipeptide des Typs cyclo-[Mns-(Aib)_n]⁷⁾ bewährt hat [2]. Dazu

Schema 4



⁴⁾ THP = Tetrahydropyranyl.

⁵⁾ DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid.

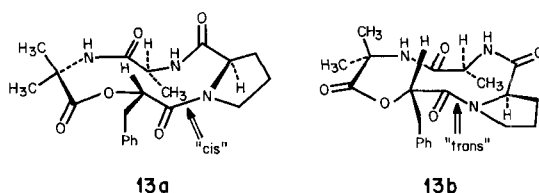
⁶⁾ *Z* = Benzylloxycarbonyl.

⁷⁾ Mns = Mandelsäure.

wurde durch eine Suspension von **12** in Toluol bei 100° getrocknetes HCl-Gas geleitet. Nach verschiedenen Reaktionszeiten wurde jeweils das überschüssige HCl mit getrocknetem Stickstoff aus der Lösung verdrängt, das Toluol abdestilliert und das ausgefallene Dimethylamin-hydrochlorid nach Zugabe von THF/Et₂O abfiltriert. Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte **13** als ätherlösliches Material, welches laut DC einheitlich war und einen $[\alpha]_D^{22}$ -Wert (CHCl₃) von +13,5° aufwies.

Aufarbeitung des Reaktionsansatzes nach etwa 7 Min. lieferte nur ca. 30% des erwünschten Produktes **13**, die übrigen 70% des Materials wurden als Säure **14** isoliert (Schema 4). Nach einer Reaktionszeit von ca. 15 Min. wurde **13** dagegen in 72% Ausbeute neben 15% der Säure **14** erhalten. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Ringchluss zum Azlacton **c** wiederum sehr rasch verläuft, die anschließende Bildung von **13** aber eine langsame Reaktion ist. Bei der Aufarbeitung wird dann noch vorhandenes Azlacton **c** (bzw. Säurechlorid **d**) zur Säure **14** hydrolysiert.

Die Struktur des cyclischen Depsipeptides **13** wurde sowohl durch seine spektroskopischen Daten als auch durch die alkalische Hydrolyse zur entsprechenden Säure **14** bewiesen. Letztere ist identisch mit der durch direkte Umfunktionalisierung des endständigen Dimethylamids (vgl. dazu [3]) von **12** erhaltenen Säure. Im IR-Spektrum (CHCl₃) erscheint die Lacton-Bande von **13** bei 1758 cm⁻¹, während im IR-Spektrum des Ausgangsmaterials **12** keine Carbonylabsorption oberhalb 1660 cm⁻¹ auftritt und die COOH-Gruppe von **14** bei 1740 cm⁻¹ absorbiert. Im ¹H-NMR-Spektrum unterscheiden sich **13** und **14** vor allem in der chemischen Verschiebung des α -Protons der (*S*)-Phenylmilchsäure, das im Lacton **13** als τ bei 5,10 ppm, in der Säure **14** dagegen zusammen mit den α -Protonen des Prolins und Alanins als br. *m* im Bereich von 4,35–4,15 ppm erscheint⁸⁾. Im übrigen zeichnet sich das Spektrum von **13** durch relativ breite Signale aus, was auf das Vorliegen verschiedener Konformerer und deren langsame gegenseitige Umwandlung hindeutet. Diese Vermutung wird durch das ¹³C-NMR-Spektrum von **13** gestützt, in welchem sich anhand der Verdoppelung mehrerer Signale zwei Hauptkonformationen erkennen lassen, die im Verhältnis von 3:1 populiert sind⁹⁾. Es ist bekannt, dass in Peptiden anhand der chemischen Verschiebungen von C(β) und C(γ) des Prolins entschieden werden kann, ob Prolin an einer *cis*- oder *trans*-Amidbindung¹⁰⁾ beteiligt ist [10] (vgl. auch [11] und dort zit. Lit.). Typische δ -Werte für C(β) und C(γ) der *cis*-Konformation sind etwa 32 und 22 ppm, während für die *trans*-Konformation Werte bei ca. 29 und 24 ppm charakteristisch sind. Im Falle von **13** erscheinen die entsprechenden Signale bei 35,4 und 21,4 ppm bzw. bei 29,3 und 23,0 ppm im Verhältnis von etwa 3:1, d. h. auch hier ist die *cis*-Konformation bevorzugt¹¹⁾. Aufgrund dieser Daten und in Übereinstimmung mit Betrachtungen an *Dreiding*-Modellen können **13a** und **13b** als bevorzugte Konformationen von **13** angenommen werden.



⁸⁾ Analoge Unterschiede wurden für die chemischen Verschiebungen des benzylichen Protons von **6** und der **5** entsprechenden Carbonsäure [2] sowie einer Reihe verwandter Verbindungen beobachtet [1].

⁹⁾ Auch das natürlich vorkommende cyclische Tetrapeptid Chlamydocin liegt in Lösung in zwei verschiedenen ausgezeichneten Konformationen vor [8].

¹⁰⁾ Die Bezeichnung «*cis*» und «*trans*-Amidbindung» wird im folgenden entsprechend [10] verwendet; «*cis*» steht für eine *cis*-oide, «*trans*» für eine *trans*-oide Amidgruppe.

¹¹⁾ Die Bevorzugung der *cis*-Amidbindung des Prolins in **13** ist nicht unerwartet, da in cyclischen Tetrapeptiden ein Teil der Aminosäuren eine *cis*-Amidbindung eingehen muss, damit ein weitgehend spannungsfreier Heterocyclus vorliegt [6]. Prolin tritt wahrscheinlich gerade deshalb häufig in cyclischen Peptiden und Depsipeptiden auf, weil es die *cis*-Amidbindung bevorzugt [6].

4. Zusammenfassung und Diskussion. – Mit der voranstehend beschriebenen Synthese des cyclischen Depsipeptides **13** sind zwei Ziele erreicht worden: Erstens wurde durch die Synthese der offenkettigen Vorläufer **11** und **12** (*Schema 3*) sowie des Hydrolyseproduktes **14** (*Schema 4*) bewiesen, dass das Aminoazirin **1** beim Aufbau von Peptiden als Aib-Äquivalent verwendet werden kann¹²⁾. Dabei ist vor allem auf die hohen Ausbeuten des Kopplungsschrittes auch mit sterisch gehinderten Säuren (vgl. [2]) und die sehr einfache Durchführung der Reaktion hinzuweisen. Die Hydrolyse der endständigen Dimethylamidgruppe verläuft unter den angewendeten Reaktionsbedingungen vollständig selektiv («selektive Umfunktionalisierung», vgl. [3]). Auf diese Weise kann eine Carbonsäure oder ein Peptid in zwei Schritten um eine Aib-Einheit verlängert werden und danach mit weiteren Aminosäuren kondensiert bzw. erneut mit Aminoazirinen vom Typ **1** umgesetzt werden.

Zweitens ist gezeigt worden, dass die Methode der «Amidcyclisierung» Ringschlüsse in hohen Ausbeuten ermöglicht, ohne dass dabei in hoher Verdünnung gearbeitet werden muss. Es ist bemerkenswert, dass bei dieser Lactonisierung praktisch keine Nebenprodukte beobachtet werden. Insbesondere werden keine Dimeren gebildet. Eine mögliche Erklärung dieses Befundes könnte darin begründet sein, dass die reaktive Zwischenstufe (z. B. **d**, *Schema 4*) immer nur in sehr geringer Konzentration vorliegt, da sich nur ein sehr kleiner Teil des Ausgangsmaterials in Toluol löst. Eine wesentliche Bedingung für den glatten Verlauf der Reaktion ist ihre Irreversibilität, die dadurch erreicht wird, dass das freigesetzte Dimethylamin unter den Reaktionsbedingungen sofort als Hydrochlorid ausfällt und damit dem Gleichgewicht entzogen wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Lactonisierung mittels direkter Amidcyclisierung eine vielversprechende Methode für die Synthese cyclischer Depsipeptide aufgefunden wurde. Die in den offenkettigen Vorläufern vorhandene endständige Dimethylamidgruppe, die aus der Reaktion mit dem Aminoazirin **1** stammt, dient beim Aufbau dieses Vorläufers als Carboxylschutzgruppe. Unter den stark sauren Bedingungen der Ringschlussreaktion – oder allgemeiner der Umfunktionalisierung der terminalen Amidfunktion – wirkt die Dimethylamidgruppe als Weggangsgruppe. Dabei tritt intermediär das entsprechende 2-Oxazolin-5-on bzw. das Säurechlorid als aktiviertes Carbonsäurederivat auf. Dass dieser Aktivierungsschritt besonders glatt im Falle von *a,a*-disubstituierten Dimethylamiden verläuft (vgl. dazu [12]), ist leicht verständlich. Wieweit sich die hier beschriebene Methode zur Cyclisierung unter Bildung eines Lactons verallgemeinern und insbesondere auf *a*-monosubstituierte Dimethylamide übertragen lässt, müssen weitere Versuche zeigen.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für IR-, NMR- und Massenspektren sowie für Elementaranalysen. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, sei für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [13]. Bestimmung der $[\alpha]_D$ -Werte auf einem Zeiss-LEP-A₂-Gerät bei 20–22°. «Flash-Chromatographie» [14] an Kieselgel Merck 60, 0,040–0,063 mm. Lösungsmittel: Pentan und Et₂O wurden über CaH₂ destilliert, CH₃CN über CaCl₂ und Toluol über Natriumdraht destilliert und über Molekularsieb (Porenweite 4 Å) aufbewahrt.

¹²⁾ Weitere Versuche haben gezeigt, dass die mit **1** erhaltenen Ergebnisse sich im wesentlichen auf andere 2,2-disubstituierte Aminoazirine übertragen lassen.

1. Tetrahydropyranyl-(S)-3-phenyllactoyl-(R)-prolin (THP-(S)-Pms-(R)-Pro (10)). – Zu 1,7 g (10,24 mmol) (–)-(S)-3-Phenylmilchsäure und 1,2 g (14,3 mmol) Dihydropyran in 25 ml abs. CH₃CN wurden 5 Tropfen einer 2,5N HCl in CH₃CN gegeben und während 3 Std. bei RT. gerührt, anschliessend das Lösungsmittel und überschüssiges Dihydropyran abdestilliert, der ölige Rückstand in 30 ml abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und auf 0° gekühlt. Dann wurden zunächst 2,20 g (10,66 mmol) DCC und danach 1,60 g (10,24 mmol) (R)-Prolin-methylester-hydrochlorid [7] und 1,41 g (10,24 mmol) Et₃N dazugegeben und das Gemisch 24 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde der Harnstoff abfiltriert, das Filtrat mit ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die org. Phase eingedampft und der Rückstand in 40 ml MeOH und 15 ml 1N NaOH aufgenommen. Nach 6 Std. rühren bei RT. wurden 20 ml 1N NaOH und 25 ml CH₂Cl₂ zugegeben, die org. Phase abgetrennt und verworfen. Die H₂O-Phase wurde bei 0° mit NaH₂PO₄ auf pH 5 gebracht, anschliessend 3mal mit 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. HV. getrocknet: 3,1 g (90%) **10** als farbloses Öl; [α]_D (CHCl₃) = +49,4°. Kristallisation aus Et₂O lieferte einen der beiden epimeren THP-Äther als farblose Kristalle vom Schmp. 130,8–131,5°; [α]_D (CHCl₃) = +13,7°.

Daten des kristallisierten Epimers. IR (KBr): 3450w, 3030m, 2960s, 2940s, 1750s, 1655m, 1610s, 1490w, 1445s, 1390m, 1385m, 1270m, 1180m, 1120s, 1085s, 1035m, 980s, 870m, 820m, 750m, 700m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 11,0 (br. s, austauschbar mit D₂O, COOH); 7,27 (s, 5 arom. H); 4,85–4,5 (m, OCH(CH₂Ph) und H(α)-Pro); 4,5–4,3 (br. m, H(α)-THP); 3,75–3,2 (br. m, 2H(ε)-THP und 1H(δ)-Pro); 3,05 (d, J = 7,5, OCH(CH₂Ph)); 3,05–2,07 (br. m, 1H(δ)-Pro); 2,25–1,05 (br. m, 2H(β)-, 2H(γ)-, 2H(δ)-THP und 2H(β)-, 2H(γ)-Pro). MS: 219 (5, M⁺ – 28), 131 (15), 114 (13), 91 (31), 85 (100), 70 (65), 67 (15), 57 (12), 55 (22). Anal. ber. für C₁₉H₂₅N₃O₅ (347,42): C 65,69, H 7,25, N 4,03; gef.: C 65,69, H 7,18, N 4,09.

2. (S)-Alanyl-aminoisobuttersäuredimethylamid-hydrobromid ((S)-Ala-Aib-N(CH₃)₂·HBr (11·HBr)). – Eine Lösung von 700 mg (3,14 mmol) Z-(S)-Alanin und 360 mg (3,14 mmol) 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) in 15 ml CH₃CN wurde 3 Std. bei RT. gerührt, das Lösungsmittel anschliessend abdestilliert, der Rückstand in 20 ml EtOH/2 ml Eisessig aufgenommen und 300 mg Pd/C zugegeben. Dann wurde im offenen Gefäss während 5 Std. bei RT. hydriert, der Katalysator abfiltriert, das EtOH abdestilliert, der Rückstand mit H₂O versetzt und mit 15 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Anschliessend wurde die wässr. Phase mit Na₂CO₃ basisch gestellt, mit NaCl gesättigt und mit CH₂Cl₂ während 36 Std. kontinuierlich extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden 535 mg (90%) **11** als farbloses Öl erhalten, welches mit HBr in CH₂Cl₂ in das Hydrobromid **11·HBr** übergeführt wurde: Schmp. 194,2–195,2°, [α]_D (H₂O) = +32,1°. IR (KBr): 3430m, 3340m, 3170m, 2940m, 1675s, 1610s, 1640m, 1600w, 1400w, 1365w, 1270w, 1220w, 1120w, 710w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃, freies Amin): 8,03 (br. s, 1HN); 3,40 (t, J = 6,5, H₂NCH(CH₃)); 3,00 (s, (CH₃)₂NCO); 1,80 (br. s, H₂NCH(CH₃)); 1,55 (s, (CH₃)₂C); 1,30 (d, J = 6,5, H₂NCH(CH₃)). MS: 157 (12), 129 (15), 115 (24), 114 (7), 100 (6), 87 (9), 86 (6), 82 (17), 80 (18), 79 (7), 72 (10), 69 (6), 58 (57), 44 (100). Anal. ber. für C₉H₂₀N₃O₂Br (282,19): C 38,31, H 7,14, N 14,89, Br 28,32; gef.: C 38,51, H 7,44, N 15,15, Br 28,08.

3. (S)-3-Phenyllactoyl-(R)-prolyl-(S)-alanyl-aminoisobuttersäure-dimethylamid ((S)-Pms-(R)-Pro-(S)-Ala-Aib-N(CH₃)₂ (12)). – In 30 ml abs. CH₂Cl₂ wurden 717 mg (2,5 mmol) **11·HBr**, 343 mg (2,5 mmol) Et₃N und 884 mg (2,5 mmol) **10** 1 Std. bei 0° gerührt, anschliessend 520 mg (2,5 mmol) DCC und 507 mg (3,75 mmol) Hydroxybenzotriazol [9] dazugegeben und weitere 72 Std. bei RT. gerührt. Der gebildete Harnstoff wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, zum Rückstand 30 ml CH₃CN/2N HCl (3:1) gegeben und 2 Std. bei RT. gerührt. Nach Abdampfen des CH₃CN und Zugabe von 30 ml CH₂Cl₂ wurde die org. Phase je einmal mit 2N HCl, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (95:5) wurden 550 mg (64%) **12** als amorpher Festkörper erhalten: [α]_D (CHCl₃) = +39,2°, R_f (CHCl₃/MeOH (19:1)) = 0,18. IR (KBr): 3310m, 3060w, 2980w, 2940w, 1660s, 1630s, 1520m, 1455m, 1395m, 1205w, 1120w, 750w, 705w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,57 (br. s, 1HN); 7,4–7,15 (m, 5 arom. H); 7,10 (br. d, J = 8, 1HN); 4,6–4,3 (m, HOCH(CH₂Ph), H(α)-Pro und H(α)-Ala); 3,70 (br. s, HOCH(CH₂Ph)); 3,65–3,5 (m, 1H(δ)-Pro); 3,25–2,8 (br. m, HOCH(CH₂Ph) und 1H(δ)-Pro); 2,99 (s, (CH₃)₂NCO); 2,3–1,6 (m, 2H(β)- und 2H(γ)-Pro); 1,58 (s, (CH₃)₂C); 1,20 (d, J = 8, CH₃CHN–). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 172,9, 172,7, 172,6 und 172,1 (4s, 4 Amid-CO); 136,5, 129,2, 128,3 und 126,7 (arom. C); 70,8 (d, HOCH(CH₂Ph)); 60,7 (d, C(α)-Pro); 56,6 (s, C(CH₃)₂); 49,3 (d, C(HCH₃)); 47,1 (t, C(δ)-Pro); 41,2 (t, HOCH(CH₂Ph)); 38,0 (q, (CH₃)₂CNO); 32,8 (t, C(β)-Pro, cis); 28,5 (t, C(β)-Pro, trans); 25,7, 25,1 und 24,9 (3 br. q, (CH₃)₂C und CH₃CH); 17,5 (t, C(γ)-Pro). MS: 246 (12), 218 (18), 201 (5), 131 (8), 103 (7), 91 (12), 70 (100), 68 (5), 58 (64), 44 (28).

4. (S)-3-Phenyllactoyl-(R)-prolyl-(S)-alanyl-aminoisobutyrolacton (cyclo-[(S)-Pms-(R)-Pro-(S)-Ala-Aib] (13)). – Durch eine Suspension von 250 mg (0,56 mmol) **12** in 70 ml abs. Toluol wurde bei 100° während 15 Min. ein kräftiger Strom getrocknetes HCl-Gas geleitet und anschliessend während 30 Min. das überschüssige

HCl-Gas mit trockenem N₂ verdrängt. Dann wurde das Toluol abdestilliert und der Rückstand in 30 ml abs. THF/Et₂O (1:1) suspendiert, worauf das Dimethylamin-hydrochlorid ausfiel. Nach 30 Min. rühren bei RT. wurde filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert: 198 mg amorpher, THF-löslicher Rückstand. Davon waren 162 mg (72%) **13** Et₂O-löslich und 36 mg (15%) **14** Et₂O-unlöslich. Das Et₂O-lösliche **13** erwies sich im DC als einheitliches Produkt (*R*_f (Et₂O) = 0,14), welches als farbloser Lack anfiel: [*a*]_D (CHCl₃) = +13,5°. IR (CHCl₃): 3350w, 3000m, 2960w, 2880w, 1758s, 1670s, 1500w, 1455m, 1375m, 1340w, 1298w, 1180m, 1150m, 1065m, 920w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,45–7,1 (br. s, 5 arom. H und 2HN); 5,10 (t, *J* = 6, OCH(CH₂Ph)); 4,65–2,75 (br. m, H(*α*)-Pro, H(*α*)-Ala, 2H(*δ*)-Pro und OCH(CH₂Ph)); 2,6–1,1 (br. m, 2H(*β*)- und 2H(*γ*)-Pro, (CH₃)₂C und CH₃CHN). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃)¹³: 173,0–169,0 (2 br. s, 2 Amid-CO); 167,0 und 165,5 (2s, 1 Amid-CO und 1 Lacton-CO); 134,0, 129,9, 128,6 und 127,7 (arom. C); 81,4 (*d*, OCH(CH₂Ph)); 60,7 (*d*, C(*α*)-Pro); 57,5 (*s*, C(CH₃)₂); 55,8 (*d*, CHCH₃); 44,8 (*t*, C(*δ*)-Pro); 39,0 (*t*, OCH(CH₂Ph)); 35,4 (*t*, C(*β*)-Pro); 29,3 und 28,3 (2*q*, CH₃CH und (CH₃)₂C); 21,4 (*t*, C(*γ*)-Pro). MS: 245 (11), 207 (7), 202 (8), 201 (53), 172 (13), 154 (31), 144 (5), 132 (33), 131 (50), 126 (25), 124 (8), 115 (7), 114 (37), 105 (6), 104 (25), 103 (20), 98 (12), 97 (11), 92 (11), 91 (82), 78 (12), 77 (14), 70 (100), 69 (15), 68 (13), 65 (16), 51 (11), 44 (9), 42 (12), 41 (31).

5. (S)-3-Phenyllactoyl-(R)-prolyl-(S)-alanyl-aminoisobuttersäure ((S)-Pms-(R)-Pro-(S)-Ala-Aib (14)). –

a) In 20 ml eines (4:1)-Gemisches von CH₃CN und H₂O wurden 400 mg (0,9 mmol) **12** gelöst und während *ca.* 30 Min. ein kräftiger Strom HCl-Gas durch die Lösung geleitet, so dass sich diese zum Sieden erwärmte. Nach weiteren 10 Min. rühren bei 60–70° wurde das CH₃CN abdestilliert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ extrahiert: 360 mg (96%) **14** vom Schmp. 128–129°; [*a*]_D (CHCl₃) = +44,3°. IR (KBr): 3380m, 3060w, 2980w, 2940w, 1740s, 1660s, 1530s, 1450s, 1390w, 1220w, 1150s, 1060w, 1030w, 750w, 705m. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,40 (br. s, 1HN); 7,35–6,95 (*m*, 5 arom. H und 1HN); 5,07 (br. s, HOCH(CH₂Ph)); 4,7–3,95 (br. m, HOCH(CH₂Ph), H(*α*)-Pro und H(*α*)-Ala); 3,9–3,35 (br. m, 1H(*δ*)-Pro); 3,35–2,85 (br. m, HOCH(CH₂Ph) und 1H(*δ*)-Pro); 2,85–1,05 (br. m, 2H(*β*) und 2H(*γ*)-Pro, (CH₃)₂C und CH₃CHN). MS: 245 (5), 201 (20), 172 (5), 154 (12), 132 (14), 131 (24), 126 (9), 114 (17), 113 (9), 104 (10), 103 (9), 91 (46), 81 (5), 77 (10), 70 (79), 69 (9), 68 (10), 65 (10), 58 (16), 45 (51), 44 (100). Anal. ber. für C₂₁H₂₉N₃O₆ (419,94): C 60,13, H 6,97, N 10,02; gef.: C 60,28, H 6,71, N 9,77.

b) *Ca.* 10 mg **13** wurden in 5 ml 3*N* NaOH gelöst und 15 Std. bei RT. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde **14** in *ca.* 90% Ausbeute erhalten (IR-Vergleich).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Obrecht, '3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Äquivalente in der organischen Synthese', Dissertation Universität Zürich 1983.
- [2] D. Obrecht & H. Heimgartner, Tetrahedron Lett. 24, 1921 (1983).
- [3] D. Obrecht & H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 64, 482 (1981).
- [4] E. Schröder & K. Lübke, Experientia 19, 57 (1963).
- [5] H. A. James, 'MTP Internat. Rev. of Science, Organic Chemistry Series One', Vol. 6, Eds. D. H. Hey und D. I. John, Butterworths, London, 1973, S. 213.
- [6] Yu. A. Ovchinnikov & V. T. Ivanov, 'MTP Internat. Rev. of Science, Organic Chemistry Series Two', Vol. 6, Ed. H. N. Rydon, Butterworths, London, 1976, S. 219.
- [7] J. Pastuszak, J. H. Gardner, J. Singh & D. H. Rich, J. Org. Chem. 47, 2982 (1982); vgl. auch U. Schmidt, T. Beuttler, A. Lieberknecht & H. Griesser, Tetrahedron Lett. 24, 3573 (1983).
- [8] A. Closse & R. Huguenin, Helv. Chim. Acta 57, 533 (1974).
- [9] W. König & R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970).
- [10] H. Kessler, Angew. Chem. 94, 509 (1982).
- [11] E. Haslinger & H. Kalchauer, Tetrahedron Lett. 24, 2553 (1983).
- [12] R. Nagaraj & P. Balaram, Heterocycles 7, 885 (1977).
- [13] K. Diehliker & H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 66, 262 (1983).
- [14] W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).

¹³) Bei den angegebenen Daten handelt es sich um diejenigen des Hauptkonformeren (Pro-*cis*), das zu etwa 75% vorliegt. Vom zweiten Konformeren (Pro-*trans*) sind die folgenden typischen Signale zu erkennen: 136,8, 129,5, 128,2 und 127,2 (arom. C); 79,6 (*d*, OCH(CH₂Ph)); 45,2 (*t*, C(*δ*)-Pro); 23,0 (*t*, C(*γ*)-Pro); C(*β*)-Pro absorbiert zusammen mit CH₃-Gruppen um 29,3.