

## 25. Synthese cyclischer Depsipeptide durch direkte Amid-Cyclisierung: 12gliedrige Depsipeptide mit alternierender Sequenz von $\alpha$ -Hydroxy- und $\alpha$ -Aminosäuren

von Daniel Obrecht<sup>1)</sup> und Heinz Heimgartner\*

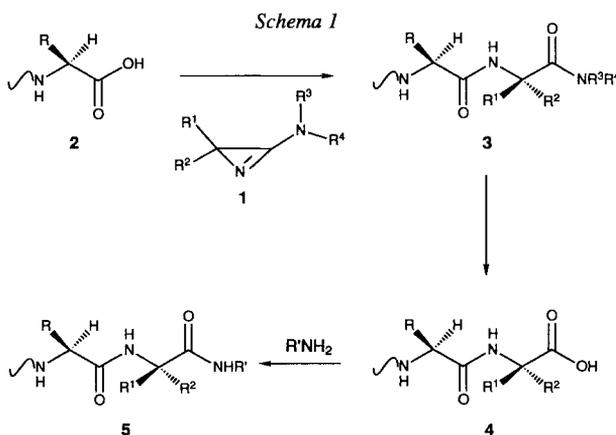
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(6.XII.89)

### Synthesis of Cyclic Depsipeptides via Direct Amide Cyclization: Cyclic Depsipeptides with 12-Ring Atoms and Alternating Sequence of $\alpha$ -Hydroxy and $\alpha$ -Amino Acids

The reaction of 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**;  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$ ) with  $\alpha$ -hydroxy-carboxylic acids, followed by selective hydrolysis of the terminal dimethylamide group yields the dipeptide analogues **15a** and **18b** (Schemes 3 and 4). After protection of the OH group ( $\rightarrow$  **16a** and **19**, resp.), coupling with the C-terminus-protected derivatives **14** and **18a**, respectively, by a modified 1,1'-carbonyldiimidazole procedure followed by hydrolysis gives the linear depsipeptides **17c** and **20**, respectively. Treatment with HCl gas in toluene at 100° leads to the cyclic depsipeptides **21** and **22** in very good yield. The two model reactions show that the 'azirine/oxazolone-method', combined with the 'direct amide cyclization', is a versatile procedure for the synthesis of cyclic depsipeptides containing  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids.

**1. Einleitung.** – In den vergangenen Jahren haben wir verschiedentlich über die Verwendung von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** als Aminosäure-Bausteine in der Peptidsynthese berichtet [1–9] (vgl. auch [10]). Bei dem als 'Azirin/Oxazolone-Methode' bezeichneten Verfahren wird eine Aminosäure oder ein Peptid durch Umsetzung mit **1** um eine  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte  $\alpha$ -Aminosäure verlängert, die terminale Amid-Gruppe des Produktes **3** selektiv hydrolysiert und das verlängerte Peptid unter Zusatz von Additiven wie z.B.  $\text{ZnCl}_2$  oder Campher-10-sulfonsäure mit einer weiteren Amino-Komponente gekuppelt (Schema 1).

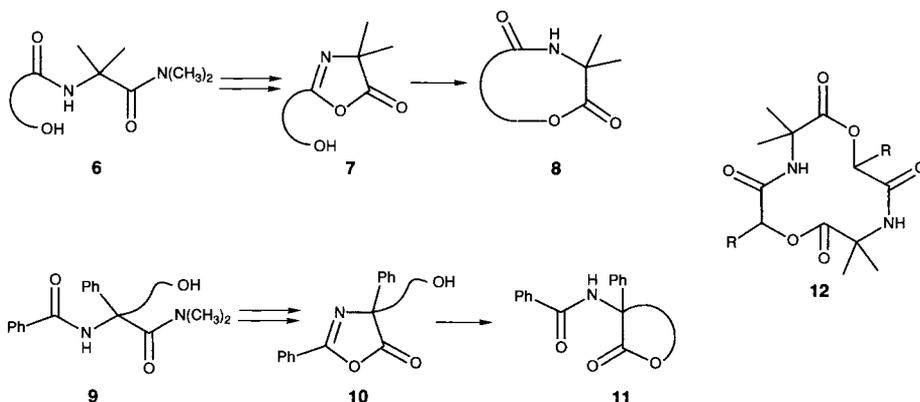


<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von D.O., Universität Zürich, 1983; gegenwärtige Adresse: Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel.

Sowohl die selektive Hydrolyse von **3** zu **4** als auch die Kupplungsreaktion mit  $R'NH_2$  zu **5** verlaufen *via* ein als Zwischenprodukt gebildetes 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on [1][5][11] (vgl. [12]).

Von besonderem Interesse ist die Erweiterung der selektiven Hydrolyse zu einer allgemeinen Umfunktionalisierung, die es erlaubt, direkt Ester (z.B. Phenylthio-ester) zu erhalten [1][13]. Die intramolekulare Variante dieser Reaktion führt zu einem Ringschluss, wobei sowohl cyclische Depsipeptide **8** [2][4] als auch Lactone **11** [14] hergestellt werden können (s. **6** → **7** → **8** bzw. **9** → **10** → **11** in *Schema 2*). Sehr erfolgreich ist diese 'Amid-Cyclisierung' z.B. zur Herstellung des Depsipeptids cyclo[(*S*)-Pms-*D*-Pro-Ala-Aib] eingesetzt worden [4] (Pms = 3-Phenylmilchsäure; Aib = 2-Methylalanin = 2-Aminoisobuttersäure).

*Schema 2*



Wir haben uns die Frage gestellt, ob die Reaktionsbedingungen der 'direkten Amid-Cyclisierung' auch für den Ringschluss alternierender Sequenzen von  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Aminosäuren geeignet sind. Das Hauptproblem schien dabei das Vorliegen einer säurelabilen Ester-Gruppe im offenkettigen Vorläufer zu sein. Als Zielmoleküle für die Modellversuche wurden 12gliedrige cyclische Depsipeptide vom Typ **12** gewählt, wobei der Ringschluss *via* Bildung einer Lacton-Gruppe erreicht werden sollte.

Diese Modellverbindungen interessierten uns besonders, weil cyclische Depsipeptide, die alternierend  $(R)$ - $\alpha$ -Hydroxy- und  $(S)$ - $\alpha$ -Aminosäuren enthalten, als natürliche Ionophore, die sogenannten Enniatine [15–18], vorkommen. So weist z.B. Enniatin B, ein natürliches Antibiotikum, dreimal die Einheit [(*R*)-2-Hydroxy-3-methylbutanoyl- $N^{\alpha}$ -methyl-L-valyl] ((*R*)- $\alpha$ -HyIv-MeVal) auf (s. [19] und dort zit. Lit.).

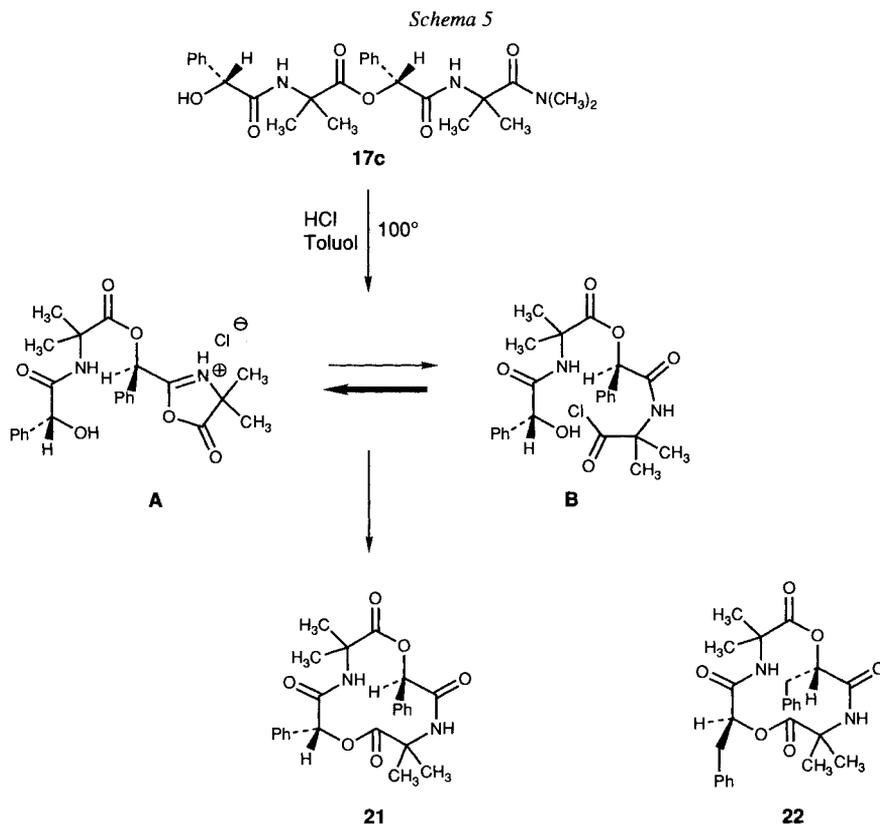
**2. Synthese der offenkettigen Vorläufer.** – Wie in vorangehenden Arbeiten [3][8] gezeigt worden ist, reagieren ungeschützte  $\alpha$ -Hydroxysäuren schon bei Raumtemperatur mit 3-Amino-2*H*-azirinen **1** zu Diamiden [19]. Die in *Schema 3* skizzierte Umsetzung von (*R*)-Mandelsäure ((*R*)-Mns; **13**) mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**;  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = Me$ ) lieferte in 94% Ausbeute das Diamid **14** [3][19]. Die Hälfte davon wurde in MeCN/ $H_2O$  4:1 gelöst und durch Einleiten von HCl-Gas bei 60–70° hydrolysiert,



**3. Cyclisierung der offenkettigen Depsipeptide.** – Wie in vorangehenden Arbeiten [2][4] beschrieben worden ist, wurde auch im Falle der Depsipeptide **17c** und **20** versucht, den Ringschluss durch direkte Amid-Cyclisierung unter sauren Bedingungen zu erreichen. Dazu wurde durch eine Suspension von **17c** in absolutem Toluol bei 100° während 7 min HCl-Gas geleitet. Dabei bildete sich eine klare Lösung, aus der nach Abtrennung von  $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$  in 88% Ausbeute das Depsipeptid cyclo[(R)-Mns-Aib-(R)-Mns-Aib] (**21**) erhalten wurde (Schema 5).

Unter analogen Bedingungen wurde das offenkettige Depsipeptid **20** in 85% Ausbeute zu cyclo[(S)-Pms-Aib-(S)-Pms-Aib] (**22**) cyclisiert. Die Identifizierung der cyclischen Depsipeptide **21** und **22** gelang mit Hilfe ihrer spektralen Daten (s. *Exper. Teil*).

Besonderer Erwähnung bedürfen die NMR-Spektren. Im  $^1\text{H-NMR}$  gibt sich der Übergang vom offenkettigen zum cyclischen Depsipeptid jeweils in einer Vereinfachung des Spektrums zu erkennen, was mit der Symmetrie der cyclischen Verbindungen zu erklären ist. Ebenso charakteristisch ist die Verschiebung des RCHOH-Signals nach tieferem Feld ( $\Delta\delta \approx 0,8$  bzw.  $0,9$  ppm). Während das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **22** in ( $\text{D}_6$ )DMSO bei 60° mit dem Vorliegen einer symmetrischen Verbindung in Einklang ist (nur je ein Signal für Lacton-C, Lactam-C, etc.), tritt im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **21** ( $\text{D}_6$ )DMSO, RT.) die doppelte Anzahl Signale auf. Wir schreiben dies dem Vorliegen zweier unterschiedlicher Konformationen zu, da beim Erwärmen der NMR-Probe auf ca. 80° nur noch halb so viele Signale erscheinen, was für eine symmetrische Verbindung oder den raschen Übergang der einen Konformation in die andere spricht.



Die unter sauren Bedingungen erreichten Cyclisierungen **17c** → **21** und **20** → **22**, bei denen eine Lacton-Gruppe gebildet wird, verliefen einheitlich, mit guten Ausbeuten und vollständig selektiv zur 12gliedrigen Ringverbindung. Die entsprechenden Morpholin-2,5-dione (vgl. [2]), die durch einen Ringschluss zwischen der endständigen OH-Gruppe und der Ester-Gruppe in den offenkettigen Depsipeptiden **17c** und **20** entstehen könnten, traten nicht in nachweisbarer Menge auf. Auf die hier beobachtete Selektivität der Cyclisierung beim Vorliegen eines C-terminalen *N,N*-Dimethylamids einer  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäure wurde schon bei den früher beschriebenen Cyclisierungen zu 9-, 12- und 15gliedrigen cyclischen Depsipeptiden hingewiesen [2][4][19].

Als Reaktionsmechanismus ist ein Verlauf *via* Zwischenprodukte mit aktivierter Säure-Funktion, wie z.B. **A** oder **B** (*Schema 5*), wahrscheinlich. Dabei muss sich, wie bei der selektiven Hydrolyse, säurekatalysiert ein endständiges 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on bilden, das unter den stark sauren Bedingungen zu **A** protoniert wird. Als zweites Produkt wird dabei  $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$  gebildet;  $\text{Me}_2\text{NH}$  wirkt somit in **17c** und **20** als Abgangsgruppe. Möglicherweise steht **A** mit dem Säurechlorid **B** im Gleichgewicht. Beide Zwischenprodukte sind für den Ringschluss geeignet.

**4. Zusammenfassung und Diskussion.** – In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die *via* 'Azirin/Oxazolone-Methode' aus einer  $\alpha$ -Hydroxy- und einer  $\alpha$ -Aminosäure hergestellten Dipeptid-Analoga **16a** und **19** mit Hilfe eines modifizierten CDI-Verfahrens in guten Ausbeuten zu den linearen Depsipeptiden vom Typ **17** bzw. **20** gekuppelt werden können. Ausserdem hat sich die 'direkte Amid-Cyclisierung' erneut als nützliches Verfahren für Lacton-Ringschlüsse erwiesen (vgl. [4]). Dabei sind zwei Punkte besonders erwähnenswert:

a) Die in Suspension durchgeführte, säurekatalysierte Cyclisierung verläuft mit guten Ausbeuten, ohne dass in hoher Verdünnung gearbeitet werden muss. Das 'Verdünnungsprinzip' [23] wird vermutlich bei der heterogenen Reaktionsführung trotzdem befolgt, da nur ein sehr kleiner Teil des Eduktes in Toluol gelöst vorliegt. Für die hohen Ausbeuten massgebend ist zudem der irreversible Verlauf des Aktivierungsschrittes (Bildung des 1,3-Oxazol-5(4*H*)-ons, *Schema 5*). Unter den stark sauren Reaktionsbedingungen fällt das abgespaltene  $\text{Me}_2\text{NH}$  sofort als Hydrochlorid aus und wird dadurch dem Gleichgewicht entzogen. Da dieses einzige Nebenprodukt zudem leicht abgetrennt werden kann, erfolgt die Aufarbeitung des cyclischen Depsipeptids unter sehr schonenden Bedingungen.

b) Die für die säurekatalysierte Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe notwendigen Bedingungen führen nicht zur Spaltung der in den Depsipeptiden **17c** und **20** vorliegenden Ester-Gruppen. Dies ist insofern bemerkenswert, als sich diese – wie die endständige Dimethylamid-Gruppe – neben einem disubstituierten  $\alpha$ -C-Atom befindet.

Bei der durch die Umsetzung mit Aminoazirinen **1** in die Peptid-Kette eingeführten Dimethylamid-Gruppe handelt es sich offenbar um eine geeignete Schutzgruppe für die Carboxyl-Funktion am C-Terminus von Peptid-Fragmenten mit  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren (vgl. *Schemata 3–5*), die nach dem Kupplungsschritt unter milden Bedingungen hydrolytisch entfernt werden kann. Wie vor kurzem gezeigt worden ist [6], lässt sich jedoch die *N*-Methylanilid-Gruppe noch milder entfernen und ist deshalb zu bevorzugen.

Die hier an zwei Modellverbindungen demonstrierte Methode zur Synthese cyclischer 12gliedriger Depsipeptide mit alternierender Sequenz von  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Aminosäuren sollte sich auch für den Aufbau grösserer Ringe mit analogem Bau eignen. Dies wird zur Zeit insbesondere für die Synthese 18gliedriger (Enniatin-Analoga) und 24gliedriger Vertreter untersucht.

Wir danken Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn Dr. *R.W. Kunz* für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel und der *Prof. Hans-E.-Schmid-Stiftung* sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [7][24]. Wenn nicht anders vermerkt, IR-Spektren in KBr, NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  bei 90 MHz und EI-MS bei 70 eV. Aib = 2-Methylalanin (= 2-Aminoisobuttersäure), CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol, Mns = Mandelsäure (= 2-Hydroxy-2-phenyllessigsäure), Pms = Phenylmilchsäure (= 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure), Thp = Tetrahydro-2H-pyran-2-yl.

1. (–)-(R)-2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid ((R)-Mns-Aib-NMe<sub>2</sub>; **14**). S. [3].

2. (–)-(R)-2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionsäure ((R)-Mns-Aib-OH; **15a**). S. [3].

3. (–)-(R)-Methyl-2-(2-hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionat ((R)-Mns-Aib-OMe; **15b**). Durch eine Lsg. von 1,3 g (4,92 mmol) **14** in 25 ml MeOH wurde während ca. 2 min HCl-Gas geleitet, wobei sich die Lsg. auf 60–65° erwärmte. Dann wurde noch 30 min bei 60° gerührt, das Lsgm. abdestilliert, mit 20 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 3× mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die nach dem Eindampfen der org. Phase und Zugabe von Et<sub>2</sub>O gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und i.HV. getrocknet: 1,18 g (95%) **15b**. Schmp. 76,2–78,2°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –20,0 (*c* = 1,08, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3375*m*, 3310*m*, 3040*w*, 2990*w*, 2950*w*, 1730*s*, 1650*s*, 1530*s*, 1470*w*, 1385*m*, 1315*m*, 1280*m*, 1230*m*, 1200*m*, 1170*m*, 1090*w*, 1065*m*, 840*w*, 725*w*, 690*m*. <sup>1</sup>H-NMR: 7,33 (*s*, 5 arom. H); 6,93 (*br. s*, NH); 4,90 (*br. d*, *J* = 3, PhCHOH); 3,92 (*br. d*, *J* = 3, PhCHOH); 3,63 (*s*, MeO); 1,48 (*s*, Me<sub>2</sub>C). MS: 251 (5, *M*<sup>+</sup>), 192 (9), 164 (6), 144 (66), 117 (6), 116 (94), 108 (66), 107 (76), 105 (13), 102 (25), 101 (15), 87 (11), 84 (15), 79 (75), 77 (46), 73 (25), 70 (11), 59 (14), 58 (100), 51 (14), 42 (30). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (251,29): C 62,14, H 6,82, N 5,57; gef.: C 62,42, H 6,81, N 5,65.

4. (–)-(R)-2-[2-(tert-Butoxy)-2-phenylacetamido]-2-methylpropionsäure (t-Bu-(R)-Mns-Aib-OH; **16b**). Eine Lsg. von 1,2 g (4,78 mmol) **15b**, 10 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 20 ml 2-Methylprop-1-en in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 30 h bei RT. gerührt und die org. Phase 2× mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. extrahiert. Abdampfen ergab ein viskoses Öl, das in 25 ml MeOH gelöst, mit 10 ml 1*N* NaOH versetzt und 4 h bei RT. gerührt wurde. Dann wurde MeOH abgedampft, die wässr. Phase 2× mit 15 ml Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt und unter Kühlen mit NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> angesäuert (pH 5). Dreimalige Extraktion mit 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte **16b** als festen Rückstand, der aus Et<sub>2</sub>O kristallisiert wurde: 1,19 g (85%) **16b**. Schmp. 151,6–152,6°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –22,8 (*c* = 1,45, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3360*m*, 3040*w*, 2980*m*, 2940*w*, 1710*s*, 1635*s*, 1525*s*, 1460*s*, 1370*m*, 1305*w*, 1260*m*, 1200*s*, 1180*s*, 1090*m*, 1070*m*, 995*w*, 910*m*, 865*w*, 730*w*, 700*w*. <sup>1</sup>H-NMR: 10,35 (*br. s*, COOH); 7,60 (*br. s*, NH); 7,55–7,15 (*m*, 5 arom. H); 4,93 (*s*, PhCHO); 1,57, 1,53 (2*s*, Me<sub>2</sub>C); 1,23 (*s*, *t*-Bu). MS: *M*<sup>+</sup> nicht sichtbar, 163 (24), 118 (6), 108 (13), 107 (100), 79 (14), 58 (18), 57 (48). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (293,37): C 65,71, H 7,90, N 4,77; gef.: C 65,61, H 8,08, N 4,57.

5. (–)-(R,R)-2-[2-[2-(tert-Butoxy)-2-phenylacetamido]-2-methylpropionato]-2-phenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (t-Bu-(R)-Mns-Aib-(R)-Mns-Aib-NMe<sub>2</sub>; **17b**). Eine Lsg. von 200 mg (0,68 mmol) **16b** in 10 ml THF wurde mit 120 mg (0,74 mmol) CDI versetzt, 1 h bei RT. gerührt, dann mit 90 mg (0,68 mmol) **14** und 20 mg (0,22 mmol) Natrium-imidazolid versetzt, 12 h bei 40° gerührt und das THF abdestilliert. Dann wurden 20 ml Phosphatpuffer (pH 6,8) und 20 ml Et<sub>2</sub>O zugegeben. Die Et<sub>2</sub>O-Phase wurde je 2× mit 15 ml 1% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>- und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. extrahiert, das Et<sub>2</sub>O abdestilliert und der Rückstand aus Et<sub>2</sub>O/Pentan umkristallisiert: 235 mg (64%) **17b**. Schmp. 178,8–179,8°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –28,7 (*c* = 0,94, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3400*m*, 3280*m*, 3060*w*, 3040*w*, 2980*w*, 1750*s*, 1680*s*, 1625*s*, 1540*m*, 1520*m*, 1390*m*, 1370*w*, 1260*w*, 1150*s*, 1100*m*, 730*w*, 700*m*. <sup>1</sup>H-NMR: 7,83 (*br. s*, NH); 7,55–7,15 (*m*, 10 arom. H, NH); 5,95 (*s*, PhCHO<sub>2</sub>C); 4,87 (*s*, PhCH(*t*-BuO)); 2,83 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,53, 1,50 (2*s*, 2 Me<sub>2</sub>C); 1,20 (*s*, *t*-Bu). MS: *M*<sup>+</sup> nicht sichtbar, 467 (27), 411 (11), 354 (12), 289 (23), 247 (12), 220 (47), 193 (9), 192 (20), 174 (13), 146 (35), 134 (9), 118 (26), 114 (9), 107 (86), 105 (9), 91 (7), 90 (14), 86 (10), 79 (15), 77 (9), 72 (15), 70 (31), 58 (100), 57 (55), 46 (58), 42 (18). Anal. ber. für C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (539,68): C 66,77, H 7,66, N 7,79; gef.: C 66,49, H 7,80, N 7,70.

6. (-)-(R,R)-2-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionato]-2-phenylacetamido]-N,N,2-trimethylpropionamid ((R)-Mns-Aib-(R)-Mns-Aib-NMe<sub>2</sub>; **17c**). Eine Lsg. von 931 mg (3,92 mmol) **15a**, 5 Tropfen 2,5N HCl in MeCN und 550 mg (6,54 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 20 ml MeCN wurde 2 h bei RT. gerührt, dann das Lsgm. abdestilliert und der ölige Rückstand 1 h i.HV. getrocknet. Dann wurden 25 ml abs. THF und 660 mg (4,07 mmol) CDI zugegeben und weitere 2 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 768 mg (3,92 mmol) **14** und 50 mg (5,6 mmol) Natrium-imidazolid wurde das Gemisch 6 h bei 40° gerührt, das THF abdestilliert, und der Rückstand mit 30 ml MeCN/2N HCl 3:1 versetzt und 2 h bei RT. gerührt. Dann wurde mit 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, die org. Phase abgetrennt und je 2× mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt: 1,55 g (83%) DC-einheitliches Produkt als öliger Rückstand. Chromatographie an SiO<sub>2</sub> mit Et<sub>2</sub>O/ Pentan 1:1 ergab 940 mg (51%) **17c**. Schmp. 96,1–96,5°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10,7 (c = 1,00, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3400m, 3290m, 3060w, 2995w, 2940w, 1750s, 1660s, 1620s, 1530s, 1500m, 1445m, 1400w, 1370m, 1280m, 1260m, 1140s, 1060w, 700w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,97, 7,63 (2 br. s, 2 NH); 7,5–7,15 (m, 10 arom. H); 5,83 (s, PhCHOCO); 5,05 (s, PhCHOH); 2,73 (s, Me<sub>2</sub>N); 1,43, 1,37 (2s, Me<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 220 (9), 192 (18), 191 (7), 157 (46), 146 (6), 118 (18), 114 (18), 107 (87), 105 (11), 90 (15), 86 (15), 84 (14), 79 (30), 77 (25), 72 (11), 70 (35), 69 (9), 58 (100), 57 (18), 42 (62). Anal. ber. für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (483,86): C 64,56, H 6,88, N 8,69; gef.: C 64,27, H 6,86, N 8,40.

7. (-)-(S)-2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid ((S)-Pms-Aib-(S)-Pms-Aib-NMe<sub>2</sub>; **18a**). S. [3].

8. (-)-(S)-2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methylpropionsäure ((S)-Pms-Aib-(S)-Pms-Aib-OH; **18b**). S. [3].

9. (-)-(S)-2-Methyl-2-[3-phenyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propionamido]propionsäure (Thp-(S)-Pms-Aib-OH; **19**). Zu einer Lsg. von 1,0 g (3,98 mmol) **18b** in 25 ml abs. MeCN wurden 750 mg (8,9 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 10 Tropfen 2,5N HCl in MeCN gegeben. Nach 2 h Rühren bei RT. wurde zur Trockene eingedampft und das Produkt mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt: 1,21 g (91%) **19** als Epimerengemisch. Schmp. 151,0–151,1°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -62,2 (c = 0,84, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3450m, 2940m, 2540w, 1715s, 1630s, 1535s, 1465s, 1310w, 1210s, 1180m, 1120m, 1070m, 1040m, 970m, 870w, 700w. <sup>1</sup>H-NMR: 10,23 (br. s, COOH); 7,37 (br. s, NH); 7,20 (s, 5 arom. H); 4,45–4,1 (m, PhCH<sub>2</sub>CHO, OCHO); 3,95–3,6, 3,55–2,7 (m, CH<sub>2</sub>O (Thp), PhCH<sub>2</sub>CHO); 1,85–1,2 (m, 6 H von Thp); 1,50, 1,43 (2s, Me<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 251 (5), 189 (10), 187 (5), 131 (9), 104 (5), 91 (86), 86 (6), 85 (100), 84 (8), 67 (9), 58 (26), 57 (9), 43 (12). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (335,41): C 64,64, H 7,51, N 4,18; gef.: C 64,37, H 7,40, N 4,03.

10. (-)-(S,S)-2-[2-[2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methylpropionato]-3-phenylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid ((S)-Pms-Aib-(S)-Pms-Aib-NMe<sub>2</sub>; **20**). Zu einer Lsg. von 910 mg (2,73 mmol) **19** in 30 ml abs. THF wurden 510 mg (3,15 mmol) CDI gegeben und 1 h bei RT. gerührt. Dann wurden 728 mg (2,73 mmol) **18a** und 15 ml abs. THF zugegeben, es wurde mit 60 mg (0,66 mmol) Natrium-imidazolid versetzt und 8 h bei 50° gerührt. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurden 30 ml MeCN/1N HCl 3:1 zugegeben und 2 h bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die org. Phase 2× mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (NaSO<sub>4</sub>) und eingedampft: 1,2 g (86%) **20**, DC-einheitlich. Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan ergab 1,0 g (72%) **20**. Schmp. 119,5–119,6°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -55,4 (c = 0,95, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3400m, 3300m, 3060w, 2990w, 2940w, 1750s, 1650s, 1620s, 1540s, 1500m, 1455w, 1400w, 1290w, 1210w, 1145s, 1070w, 745w, 705m. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7,75 (br. s, NH); 7,45–7,1 (m, 10 arom. H); 7,02 (br. s, NH); 5,5–5,35 (m, X von ABX, PhCH<sub>2</sub>CHOCO); 4,25–4,1 (m, X von ABX, PhCH<sub>2</sub>CHOH); 3,45–2,8 (m, 2 AB von 2 ABX, 2 PhCH<sub>2</sub>CH); 3,00 (s, Me<sub>2</sub>N); 1,74 (br. s, OH); 1,54, 1,52, 1,36, 1,26 (4s, 2 Me<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 439 (5), 382 (7), 234 (13), 206 (24), 189 (11), 188 (5), 157 (9), 132 (11), 121 (5), 114 (8), 103 (11), 92 (6), 91 (50), 84 (7), 77 (8), 72 (7), 70 (6), 65 (10), 58 (100), 46 (9), 42 (15). Anal. ber. für C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (511,63): C 65,73, H 7,29, N 8,21; gef.: C 65,83, H 7,48, N 8,17.

11. (-)-(R,R)-3,3,9,9-Tetramethyl-6,12-diphenyl-1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecan-2,5,8,11-tetron (cyclo(R)-Mns-Aib-(R)-Mns-Aib); **21**). Durch eine Suspension von 250 mg (0,52 mmol) **17c** in 70 ml abs. Toluol bei 100° wurde 7 min ein kräftiger Strom trockenes HCl-Gas geleitet, wobei eine klare Lsg. entstand. Dann wurde 30 min mit trockenem N<sub>2</sub> das überschüssige HCl verdrängt, Toluol abdestilliert und der Rückstand in 30 ml THF/Et<sub>2</sub>O 1:1 suspendiert. Nach 30 min Rühren wurde das ausgefallene Me<sub>2</sub>NH · HCl abfiltriert, das Lsgm. abgedampft und der amorphe Rückstand mit Et<sub>2</sub>O/Pentan bis zur Analysenreinheit gewaschen: 200 mg (88%) **21**. Schmp. 88,3–89,3°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18,6 (c = 0,85, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3400m, 3300m, 3070w, 2995w, 2940w, 1750s, 1660s, 1540m, 1470m, 1455m, 1390m, 1370w, 1260m, 1140s, 1065w, 1030w, 1005w, 760w, 735w, 700w. <sup>1</sup>H-NMR: 8,3–7,55 (m, 2 NH); 7,5–7,0 (m, 10 arom. H); 5,95–5,85 (br. s, 2 PhCHO); 1,7–1,0 (m, 2 Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, (D<sub>2</sub>)DMSO)<sup>2</sup>: 172,5, 172,1 (2s, 2 Lactam-CO); 166,6, 165,2 (2s, 2 Lacton-CO);

135,6, 134,6 (2s, 2 arom. C); 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 127,0, 126,7 (6d, 10 arom. C); 75,6–75,3 (br., 2 PhCHO); 55,1–54,7 (br. s, 2 Me<sub>2</sub>C); 24,9–24,1 (br. m, 2 Me<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 192 (5), 191 (7), 176 (5), 163 (7), 118 (37), 117 (5), 108 (38), 107 (100), 106 (12), 105 (32), 92 (8), 91 (18), 90 (31), 89 (18), 84 (16), 79 (52), 77 (46), 70 (38), 63 (9), 58 (53), 51 (23), 50 (10), 42 (74). Anal. ber. für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (438,49): C 65,74, H 5,98, N 6,39; gef.: C 65,62, H 6,18, N 6,16.

12. (–)-(S,S)-6,12-Dibenzyl-3,3,9,9-tetramethyl-1,7-dioxa-4,10-diazacyclododecan-2,5,8,11-tetron (cyclo[(S)-Pms-Aib-(S)-Pms-Aib]); **22**. Durch eine Suspension von 400 mg (0,78 mmol) **20** in 60 ml abs. Toluol bei 100° wurde 6 min HCl-Gas geleitet und dann wie in *Exper. 11* beschrieben aufgearbeitet: 340 mg (93%) farbloser, amorpher Festkörper, der durch mehrmaliges Suspendieren in Et<sub>2</sub>O/Pentan 1:10 und Filtration gereinigt wurde: 310 mg (85%) **22**. Schmp. 100–101°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –40,1 (c = 0,85, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3400w, 3290m, 3060w, 3040w, 2990w, 2940w, 1750s, 1650s, 1550s, 1495w, 1470w, 1455m, 1390m, 1365w, 1270m, 1220w, 1140s, 1065w, 1040w, 750w, 700m. <sup>1</sup>H-NMR: 8,35–7,85 (m, 2 NH); 7,45–6,75 (m, 10 arom. H); 5,5–4,9 (m, 2 PhCH<sub>2</sub>CHO); 3,45–2,65 (m, 2 PhCH<sub>2</sub>CHO); 1,75–1,0 (m, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO, 60°): 171,2 (s, 2 Lactam-CO); 169,0 (s, 2 Lacton-CO); 136,0 (s, 2 arom. C); 128,9, 127,7, 127,5 (3d, 10 arom. C); 74,1 (d, 2 PhCH<sub>2</sub>CHO); 55,1 (s, 2 Me<sub>2</sub>C); 37,0 (t, 2 PhCH<sub>2</sub>CHO); 24,6, 23,9 (2q, 2 Me<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 233 (7), 232 (36), 189 (6), 160 (23), 149 (6), 132 (8), 131 (14), 105 (7), 103 (9), 92 (9), 91 (54), 84 (84), 77 (12), 72 (100), 70 (7), 65 (13), 58 (28), 57 (25), 56 (12), 55 (12), 51 (10), 43 (45), 42 (45), 41 (57). Anal. ber. für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (466,54): C 66,94, H 6,48, N 6,01; gef.: C 66,70, H 6,75, N 5,77.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 482.
- [2] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1921; *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 329.
- [3] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 102.
- [4] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 526.
- [5] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [6] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 354.
- [7] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 140.
- [8] M. Sahebi, P. Wipf, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2999.
- [9] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 13.
- [10] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1986**, *27*, 3.
- [11] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, *36*, 78.
- [12] F. Stierli, D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1984**, *38*, 432; F. Stierli, Dissertation, Universität Zürich, 1986.
- [13] D. Obrecht, B. Scholl, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 465.
- [14] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1717.
- [15] E. Schröder, K. Lübke, *Experientia* **1963**, *19*, 57.
- [16] H. A. James, 'MTP Internat. Rev. of Science, Org. Chem. Series One', Eds. D.H. Hey and D.I. John, Butterworths, London, 1973, Vol. 6, S. 213.
- [17] Yu.A. Ovchinnikov, A.V.T. Ivanov, 'MTP Internat. Rev. of Science, Org. Chem. Series Two', Ed. H.N. Rydon, Butterworths, London, 1976, Vol. 6, S. 219.
- [18] M. Döbler, 'Ionophores and Their Structures', John Wiley & Sons, New York, 1981.
- [19] D. Obrecht, Dissertation, Universität Zürich, 1983.
- [20] J. K. N. Jones, M. B. Perry, B. Shelton, D. J. Walton, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1005.
- [21] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509; E. Haslinger, H. Kalchauer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2553.
- [22] H.A. Staab, W. Rohr, A. Mannschreck, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 143.
- [23] P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92; *ibid.* **1913**, *399*, 174; *ibid.* **1917**, *412*, 1; K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *ibid.* **1933**, *504*, 94; K. Ziegler, in 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Springer-Verlag, Stuttgart, 1955, Bd. 4/II, S.758.
- [24] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.

<sup>2)</sup> Aufgrund der Signale im <sup>13</sup>C-NMR liegt **21** bei ca. 30° in zwei bevorzugten Konformationen vor. Im entsprechenden Spektrum bei 80° treten nur noch je ein Signal für die Lactam-CO und Lacton-CO und nur noch 4 Signale für arom. C auf.