

**158. Optisch aktive 3-Amino-2*H*-azirine als Bausteine
für enantiomerenreine α,α -disubstituierte α -Aminosäuren:
Synthese von Isovalin-Synthonen und Einbau in ein Trichotoxin-A-50-Segment**

von **Christoph B. Bucher**¹⁾ und **Heinz Heimgartner***

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

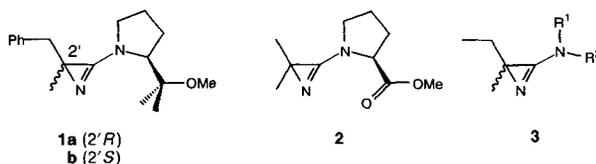
Herrn Professor *Conrad Hans Eugster* zum 75. Geburtstag gewidmet

(8. VII. 96)

**Optically Active 3-Amino-2*H*-azirines as Synthons for Enantiomerically Pure α,α -Disubstituted
 α -Amino Acids: Syntheses of Isovaline Synthons and a Segment of Trichotoxin A-50**

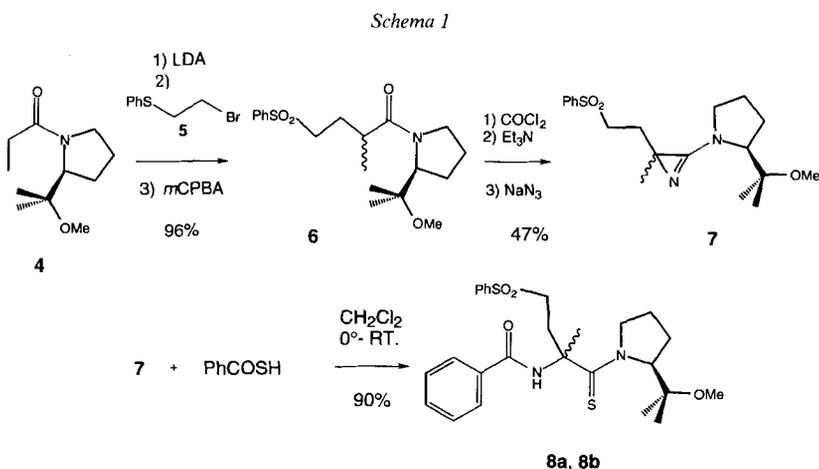
The synthesis of a novel 3-amino-2-methyl-2-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-2*H*-azirine derivative **12** with a chiral substituent at the amino group is described. Chromatographic separation of the diastereoisomer mixture gave pure diastereoisomers which, after an electrochemical cleavage of the phenylsulfonyl group, yielded the (*S*)- and (*R*)-isovalin (Iva) synthons **13a** and **13b**, respectively. The absolute configuration of the precursor molecule **12b** was established by X-ray crystallography. The Iva synthons were successfully used in the synthesis of the C-terminal pentapeptide Z-Leu-Aib-(*R*)-Iva-Gln-Valol of the peptaibole Trichotoxin A-50 and its epimer.

1. Einleitung. – Kürzlich berichteten wir über die Synthese der optisch aktiven 2-Methylphenylalanin-Synthone (Phe(2-Me)-Synthone) **1a** und **1b** sowie des (Aib-Pro-OMe)-Synthons **2** [1] [2]. Diese 3-Amino-2*H*-azirine wurden erfolgreich in Peptidsynthesen eingesetzt, insbesondere beim Aufbau von Peptaibol-Segmenten (vgl. dazu [3]). Von besonderem Interesse sind optisch aktive Synthone **3** des 2-Ethylalanins (= Isovalin, Iva), da (*R*)- bzw. D-Iva relativ häufig in Peptaibolen auftritt [4]. Unser Ziel war es deshalb, analog zur Herstellung von **1**, durch Diastereoisomerentrennung von 3-Amino-2-ethyl-2-methyl-2*H*-azirinen die beiden Bausteine für (*R*)- bzw. (*S*)-Iva rein zu erhalten und in ein Segment des Peptaibol-Antibiotikums Trichotoxin A-50 einzubauen. In der Dissertation von *Altherr* [5] ist gezeigt worden, dass die Totalsynthese dieses Peptides mittels der 'Azirin/Oxazolone-Methode' durchführbar ist. Da aber damals zum Einbau der Iva-Einheiten nur racemische 3-Amino-2-ethyl-2-methyl-2*H*-azirine zur Verfügung standen, wurde ein Epimerengemisch erhalten.



¹⁾ Teil der Dissertation von *Ch. B. B.*, Universität Zürich, 1996.

2. Resultate. – Aufgrund der Erfahrungen aus den Versuchen zur Herstellung und Trennung des Diastereoisomerengemisches **1a/1b** wurde vermutet, dass die entsprechenden Iva-Synthone **3** (mit einer Ethyl- statt Benzyl-Gruppe an C(2)) nicht in präparativ sinnvollen Mengen getrennt werden können²⁾. Um eine stärkere Differenzierung zwischen den Diastereoisomeren zu erreichen, sollte die Ethyl-Gruppe des Iva-Teils durch eine Art Schutzgruppe, die sich auf der Stufe des Azirins entfernen lässt, 'grösser' gemacht werden. Zu diesem Zweck kommt z. B. ein Phenylsulfonyl-Derivat in Frage, da sich Phenylsulfonyl-Gruppen unter milden Bedingungen entweder mit Na-Amalgam oder elektrochemisch reaktiv entfernen lassen. Es wurde deshalb versucht, ein 3-Amino-2*H*-azirin mit einer [2-(Phenylsulfonyl)ethyl]-Seitenkette herzustellen. In Anlehnung an [1] und [7] wurde das Amid **4** hergestellt und mit (2-Bromoethyl)-phenyl-sulfid (**5**)³⁾ und anschliessend oxidativ mit 3-Chloroperbenzoesäure (*m*CPBA) zum entsprechenden (*R,S*)/(*S,S*)-1-[2-(1-Methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-4-(phenylsulfonyl)butan-1-on (**6**) umgesetzt (*Schema 1*). Wie erwartet bildete sich ein Diastereoisomerengemisch, das auf DC-Platten als zwei Flecken erschien, aber nicht präparativ separiert wurde. Das Amid **6** wurde unter den üblichen Bedingungen (vgl. [1] [2]) zum Gemisch der beiden diastereoisomeren 3-Amino-2*H*-azirine (*R,S*)- und (*S,S*)-2-(1-Methoxy-1-methylethyl)-1-{2-methyl-2-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-2*H*-azirin-3-yl}pyrrolidin (**7**) umgesetzt. Obwohl die Diastereoisomeren des Amids **6** ebenso wie diejenigen des entsprechenden Sulfids und Sulfoxids im DC als gut getrennte Flecken auftraten, konnten die Diastereoisomeren von **7** weder mittels DC, SC noch MPLC getrennt werden. Schliesslich ergab die Umsetzung des Diastereoisomerengemisches **7** mit Thiobenzoessäure in 90% Ausbeute ein chromatographisch leicht trennbares (1:1)-Gemisch der Thioamide **8a** und **8b**.



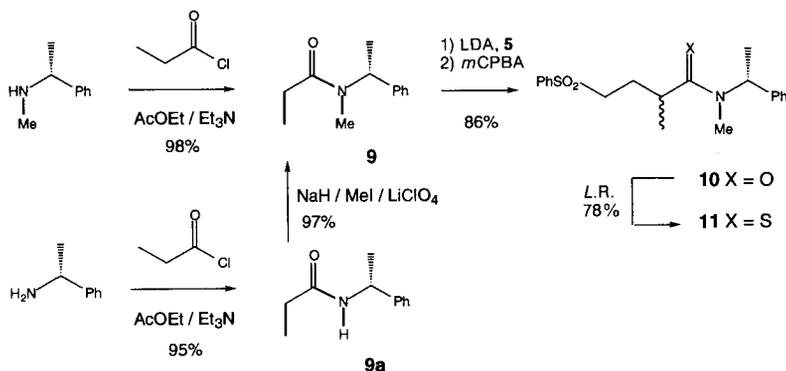
2) Die diastereoisomeren 3-Amino-2*H*-azirine **3** mit R¹ = Ph und R² = (*S*)-2-Methylbutyl bzw. [(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl]methyl liessen sich bisher nur in analytischem Massstab mittels HPLC trennen [5] [6].

3) Der Bromothioether **5** wurde aus Natrium-thiophenolat mit 1,2-Dibromoethan in AcOEt hergestellt.

In der Hoffnung, dass durch eine Variation der chiralen Hilfsgruppe leichter zu trennende 3-Amino-2*H*-azirine erhalten werden, wurde statt des Methoxy-Derivats **4** das entsprechende Benzyloxy-Derivat hergestellt und analog zur Synthese von **6** die *S*-haltige Seitenkette eingeführt. Beim Versuch, dieses Amid zum entsprechenden 3-Amino-2*H*-azirin umzusetzen, bildeten sich jedoch neben vielen Zersetzungsprodukten die beiden Azirine nur in Spuren.

Als weitere Amino-Gruppe mit chiraalem Substituenten wählten wir (+)-(*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)amin, das mit Propanoyl-chlorid in AcOEt und Et₃N in 98% Ausbeute zum (*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)propanamid (**9**) umgesetzt wurde (Schema 2). In Analogie zur Synthese von **6** wurde **9** mit Lithium-diisopropylamid (LDA) deprotoniert, mit **5** alkyliert und mit *m*CPBA zu **10** oxidiert. Dieses wurde mit Lawesson-Reagens (*L. R.*) in 78% Ausbeute zum Thioamid **11** umgesetzt. In diesem Falle konnten die Diastereoisomeren mittels DC nicht aufgetrennt werden; dagegen erschienen im GC (280° isotherm, *t_R* 6.30 und 6.54 min) zwei Peaks im Verhältnis 1:1.

Schema 2

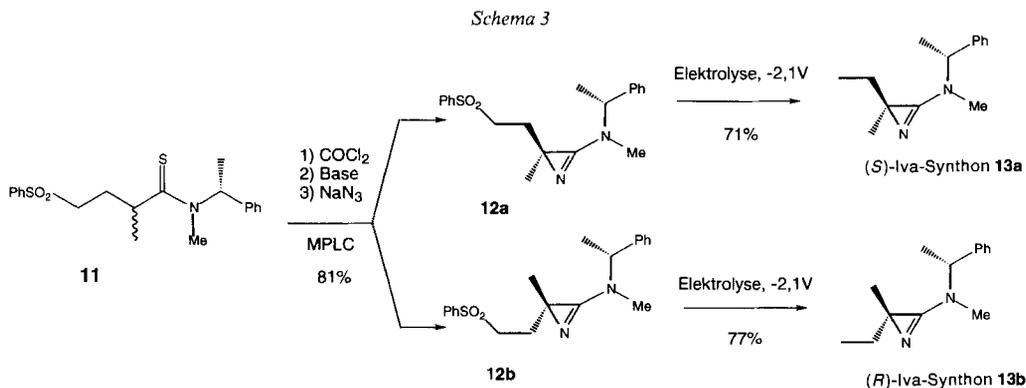


Als ausgezeichneter Zugang zu **9** erwies sich die Synthese des *N*-monoalkylierten Amids **9a** durch Umsetzung von (+)-(*R*)-1-Phenylethylamin mit Propanoyl-chlorid und anschliessende Methylierung mit NaH/MeI/LiClO₄ in THF (vgl. [8]). Wurde ohne Zusatz von LiClO₄ gearbeitet, entstand ein schwer trennbares Gemisch von *N*- und *O*-methyliertem Material⁴⁾.

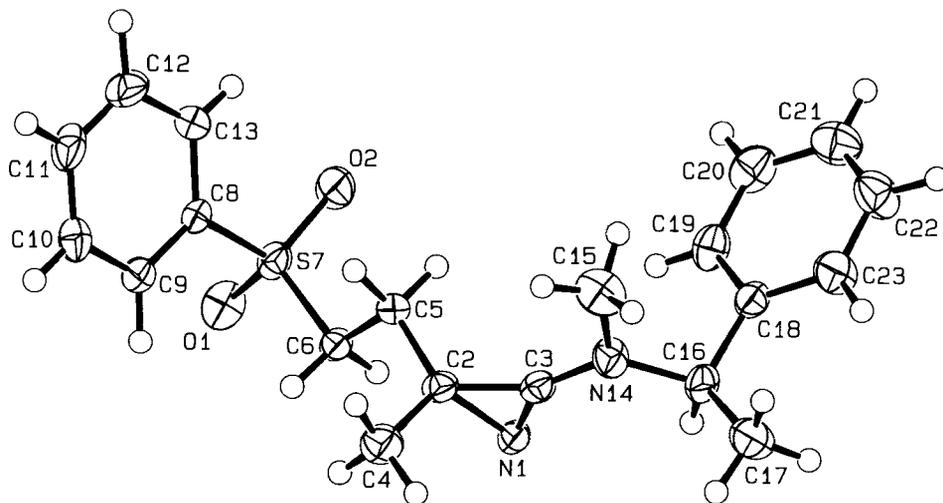
Die Bildung des Gemisches von (*R,S*)- und (*R,R*)-2-Methyl-3-[*N*-methyl-*N*-(1-phenylethyl)amino]-2-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-2*H*-azirin (**12a** bzw. **12b**) aus **11** erfolgte analog zur Herstellung von **2** [2] (Schema 3). Bereits nach 20 min bei 0° war die Umsetzung mit Phosgen beendet⁵⁾. Nach Deprotonierung mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) in THF, Filtration und Umsetzung des Filtrats mit NaN₃ wurde das Diastereoisomerengemisch **12a/12b** erhalten, und nach Trennung mittels MPLC (AcOEt) wurden **12a** und **12b** in je 40% Ausbeute isoliert.

⁴⁾ Die Methylierung von **9a** via Imin-Bildung mit Formaldehyd und Reduktion mit NaBH₄ erwies sich als nicht geeignet, weil ein präparativ nicht trennbares Gemisch von Produkten erhalten wurde.

⁵⁾ Das DC der Reaktionsmischung zeigte kein Thioamid **11** mehr, sondern nur Amid **10**, das Hydrolyseprodukt des intermediären Chloriminium-Salzes.



Vom Diastereoisomeren **12b** mit dem kleineren R_f -Wert wurden aus AcOEt für eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung (s. Fig.) geeignete Kristalle gewonnen⁶⁾. Die absolute Konfiguration der beiden chiralen Zentren des Moleküls wurde durch kristallographische Methoden als (*R*) bestimmt (s. *Exper. Teil*). Aufgrund der Ergebnisse der Kristallstrukturbestimmungen von neun 2*H*-Azirinen (vgl. Datenbank des *Cambridge Crystallographic Data Center*) ist die (C–N)-Bindung meistens sehr lang, während die (C–C)-Bindung deutlich kürzer als eine normale C,C-Einfachbindung ist. Die für **11b** bestimmten Werte von 1,568(3) (C–N) bzw. 1,438(3) Å (C–C) sind somit nicht aussergewöhnlich, sondern liegen in den für 2*H*-Azirine typischen Bereichen. Die (C=N)-Bindung ist relativ lang und die exocyclische (C–N)-Bindung kürzer als üblich (1,283(3) bzw. 1,322(3) Å). Diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit denjenigen anderer 3-Amino-2*H*-azirine [3] [10–12].



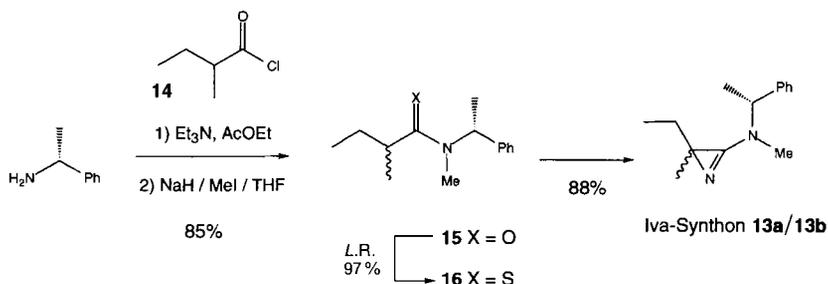
Figur. ORTEP-Darstellung [9] der Molekülstruktur von **12b** (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit)

⁶⁾ Die gute Kristallisierbarkeit von **12b** eröffnet für Synthesen im grösseren Massstab die Möglichkeit zur Vortrennung durch fraktionierte Kristallisation.

Die Phenylsulfonyl-Gruppe der beiden getrennten diastereoisomeren 3-Amino-2*H*-azirine **12a** und **12b** wurde jeweils durch potentiostatische Elektrolyse bei $-2,1$ V reaktiv entfernt, und die beiden Iva-Synthone (*R,S*)- und (*R,R*)-2-Ethyl-2-methyl-3-[*N*-methyl-*N*-(1-phenylethyl)amino]-2*H*-azirin (**13a** bzw. **13b**) wurden in 71 bzw. 77% Ausbeute erhalten (Schema 3). Aufgrund der Zuordnung der absoluten Konfiguration von **12b** handelte es sich bei **13a** um das (*S*)- und bei **13b** um das (*R*)-Iva-Synthon.

Um für die Optimierung von Umsetzungen von Peptiden mit dem Iva-Baustein **13** nicht das aufwendig synthetisierte optisch reine Material einsetzen zu müssen, wurde das Diastereoisomerenengemisch **13a/13b** auf dem in Schema 4 skizzierten Weg hergestellt: (*R*)-2,*N*-Dimethyl-*N*-(1-phenylethyl)butanamid (**15**) wurde durch Umsetzung von 2-Methylbutanoyl-chlorid (**14**) mit (+)-(*R*)-1-Phenylethylamin und anschließende Methylierung⁷⁾ hergestellt und *via* das Thioamid **16** in ausgezeichneter Ausbeute ins Gemisch **13a/13b** übergeführt⁸⁾.

Schema 4



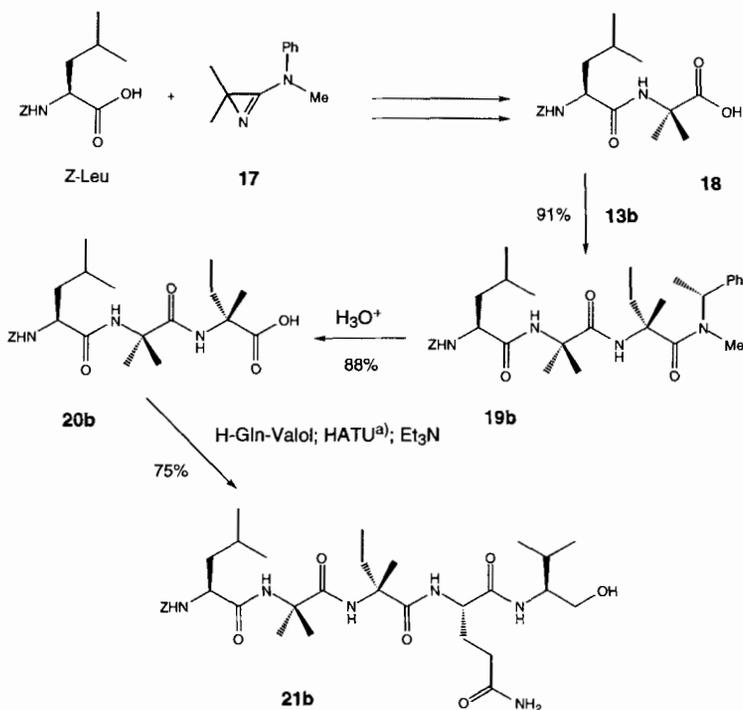
Unter Verwendung der optisch reinen Iva-Synthone **13a** und **13b** wurde die Synthese von epimerenreinen Peptaibol-Segmenten in Angriff genommen. Als Modellverbindung wurde das C-terminale Pentapeptid von Trichotoxin A-50 (Z-Leu-Aib-Iva-Gln-Valol) gewählt, weil seine enantiomerenreine Herstellung den letzten fehlenden Teil der Totalsynthese von Trichotoxin A-50 (G) mittels der Azirin/Oxazolone-Methode darstellte. Analog zur Arbeit von Altherr [5] [13] wurde in Zusammenarbeit mit Brun [14] Z-Leucin mit dem Aib-Synthon **17** zum Dipeptidamid umgesetzt und anschliessend zur Säure **18** hydrolysiert (Schema 5). Die Reaktion von **18** mit **13a** und **13b** lieferte in 93 bzw. 91% Ausbeute die diastereoisomeren Tripeptide **19a** bzw. **19b**⁹⁾. Hydrolyse zu den Säuren **20a** bzw. **20b** (85 bzw. 88% Ausbeute) und Kupplung mit H-Gln-Valol (hergestellt aus Z-Glutamin-(4-nitrophenyl)ester und Valol und nachfolgender Hydrogenolyse nach [5]) lieferte die gewünschten Pentapeptide **21a** in 82 bzw. **21b** in 75% Ausbeute.

⁷⁾ Obwohl ohne Zusatz von LiClO_4 gearbeitet wurde, wurde im Gegensatz zur Umsetzung von **9a** zu **9** (Schema 2) keine *O*-Methylierung beobachtet.

⁸⁾ Bei der Prüfung, ob sich dieses Diastereoisomerenengemisch mittels SC oder MPLC trennen lässt, wurde festgestellt, dass bereits bei Substanzmengen von 100 mg mittels MPLC keine Trennung mehr möglich war. Die (Phenylsulfonyl)azirine **12a/12b** konnten dagegen noch im Gramm-Massstab getrennt werden. Für kleine Mengen ist aber die Kombination der einfacheren Synthese gemäss Schema 4 (insbesondere destillative Reinigungsschritte statt der aufwendigeren Chromatographien im Falle der Sulfonyl-Derivate) und HPLC-Trennung der Diastereoisomeren **13a/13b** durchaus konkurrenzfähig.

⁹⁾ In Schema 5 ist nur die Umsetzung mit **13b** zum natürlichen D-Iva-Derivat gezeigt.

Schema 5



^a) HATU = *O*-(1-Hydroxy-1*H*-7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

Es ist uns gelungen, ein neues 3-Amino-2-ethyl-2-methyl-2*H*-azirin, das eine Amino-Funktion mit einem chiralen Substituenten trägt, als Diastereoisomerengemisch zu synthetisieren und die Diastereoisomeren chromatographisch mittels SC und MPLC zu trennen. Erstmals sind damit an C(2) chirale, optisch reine 3-Amino-2*H*-azirine als Iva-Synthone im g-Massstab hergestellt worden. Die absolute Konfiguration der beiden Iva-Synthone wurde mittels *Röntgen*-Kristallstrukturbestimmung der direkten Vorläufer festgelegt. Die beiden optisch reinen Iva-Synthone wurden zur Synthese des C-terminalen Pentapeptides von Trichotoxin A-50 eingesetzt.

Die *Röntgen*-Kristallstrukturbestimmung wurde von Herrn Dr. A. Linden und die elektrochemischen Reaktionen wurden von Herrn A. Guggisberg durchgeführt, wofür wir ganz herzlich danken. Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Elementaranalysen und Spektren sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, dem *Alfred Werner-Legat* und der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1] [2]. MPLC: *Merck LiChroprep Si 60*, 15–25 μ ; Säule: *Kronwald HPP-VPC 540* \times 40 mm, Detektion bei 254 nm. ¹H-NMR und ¹³C-NMR: wenn nicht anders angegeben, in CDCl₃ bei 300 bzw. 75,6 MHz und 300 K. CI-MS: mit NH₃.

1. *Diastereoisomerengemisch* 7. 1.1. (*S*)-*N*-Propanoylprolin-methylester. Analog zu [1] wurden 0,2 mol (*S*)-Prolin-methylester-hydrochlorid durch Umsetzung von (*S*)-Prolin mit SOCl_2 in MeOH hergestellt. Das Hydrochlorid wurde in 0,7 l AcOEt aufgenommen und mit 64 ml (0,4 mol) Et_3N und 18,5 ml (0,2 mol) Propanoylchlorid 20 min bei 0° gerührt. Es wurde H_2O zugegeben, bis ein klares 2-Phasen-Gemisch vorlag, und dann mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Destillation bei 115°/0,01 mbar ergab 31,4 g (85%) hygroskopischen (*S*)-*N*-Propanoylprolin-methylester. Klare Flüssigkeit. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,25. $[\alpha]_D = -92,0$ ($c = 1,02$, CHCl_3). IR (Film): 2980s, 2950s, 2880m, 1745s (COOMe), 1650s (CON), 1430s, 1310s, 1275m, 1200s, 1175s, 1080w, 1045w, 1030w, 1000w, 815w. $^1\text{H-NMR}$ (2 Rotamere, ca. 1:4): 4,49, 4,47 (2d, $J = 3,1, 1,9$, CHN); 3,76, 3,72 (2s, MeO); 3,65–3,55, 3,5–3,45 (2m, 2 H); 2,4–2,3, 2,3–1,9 (2m, 6 H); 1,14 (t, $J = 7,6$, Me). $^{13}\text{C-NMR}$ (2 Rotamere): 172,8, 172,6, 172,5, 172,4 (4s, CON, COOMe); 59,3, 58,4 (2q, MeO); 52,3, 51,9 (2d, CHN); 46,6, 46,1 (2t, CH_2N); 31,3, 29,0, 27,4, 27,3, 24,6, 22,4 (6t, 3 CH_2); 8,8, 8,5 (2q, MeCH_2CON). EI-MS: 185 (13, M^+), 126 (48, $[M - \text{MeOCO}]^+$), 70 (100). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (185,21); C 58,36, H 8,16, N 7,56; gef.: C 58,37, H 8,25, N 7,46.

1.2. (*S*)-1-[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-on. In 0,5 l Et_2O wurden 29,0 g (0,156 mol) (*S*)-*N*-Propanoylprolin-methylester mit 0,34 mol MeMgI 2 h umgesetzt. Nachdem mit wenig Eis die Reaktion gestoppt worden war, bildete sich ein 2-Phasen-Gemisch. Die Et_2O -Phase wurde eingedampft, und die vereinigten Rückstände wurden in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 1N HCl extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Kugelrohrdestillation bei 110–120°/0,01 mbar ergab 24,5 g (85%) (*S*)-1-[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-on. Klare Flüssigkeit. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,2. $[\alpha]_D = -96,8$ ($c = 1,025$, CHCl_3). IR (Film): 3280m (br. OH), 2980s, 2940m, 2880m, 1620s (CO), 1465m, 1435s, 1380m, 1315w, 1280w, 1205w, 1170m, 945w. $^1\text{H-NMR}$: 6,5 (br. s, OH); 4,10 (t, $J = 7,6$, CHN); 3,7–3,6 (m, 1 H); 3,4–3,35 (m, 1 H); 2,40 (q, $J = 7,5$, MeCH_2); 2,15–1,9 (m, CH_2); 1,8–1,6 (m, CH_2); 1,16 (t, $J = 7,5$, MeCH_2); 1,14, 1,04 (2s, 2 Me). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,5 (s, CO); 73,2 (s, Me_2C); 68,0 (d, CHN); 48,6, 28,4 (2t, 2 CH_2); 27,7, 23,1 (2q, Me_2C); 24,6 (t, 2 CH_2); 8,9 (MeCH_2). CI-MS: 200 (17, $[M + \text{NH}_4]^+$), 186 (100, $[M + \text{H}]^+$).

1.3. (*S*)-1-[2-(1-Methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-on (4). In 0,2 l THF wurden 24,3 g (0,131 mol) (*S*)-1-[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]propan-1-on mit 1,5 equiv. NaH und 9,1 ml MeI bei 0° solange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (ca. 1 h), dann wurde über Nacht bei 40° weitergerührt. Das Gemisch wurde vorsichtig auf Eiswasser gegossen und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Destillation bei 85°/10⁻³ mbar ergab 22,5 g (85%) 4. Klare Flüssigkeit. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,25. $[\alpha]_D = -74,4$ ($c = 1,039$, CHCl_3). IR (Film): 2980s, 2940s, 2880s, 2830m, 1650s (CO), 1460s, 1420s, 1380s, 1375s, 1310s, 1280s, 1240m, 1200s, 1150s, 1080s, 1075s, 920w, 895w, 830w, 815w. $^1\text{H-NMR}$: 4,35 (d, $J = 8,3$, CHN); 3,55–3,35 (m, CH_2); 3,17 (s, MeO); 2,33 (q, $J = 7,4$, MeCH_2); 2,1–2,0, 1,8–1,7 (2m, 2 CH_2); 1,16, 1,13 (2s, Me_2C); 1,14 (t, $J = 7,5$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,6 (s, CO); 78,5 (s, Me_2C); 63,1 (d, CHN); 49,3 (q, MeO); 47,7, 28,3, 25,3, 24,8 (4t, 4 CH_2); 23,0, 22,2 (2q, Me_2C); 9,4 (MeCH_2).

1.4. (2-Bromoethyl)-phenyl-sulfid (5). In 0,5 l AcOEt wurden 40 ml 1,2-Dibromoethan gelöst und unter Rühren bei RT. 36,88 g (0,279 mol) Natrium-thiophenolat zugegeben. Nach 30 min wurde so viel H_2O zugegeben, bis ein klares 2-Phasen-Gemisch erhalten wurde. Die wässr. Phase wurde mit AcOEt extrahiert, die vereinigte org. Phase eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert: 42,41 g (70%) 5. Klare Flüssigkeit. DC (Hexan/AcOEt 10:1): R_f 0,7. Sdp. 85–90°/5·10⁻³ mbar. IR (Film): 3060m, 1575s, 1460s, 1440s, 1255s, 1190s, 1085m, 1025m, 735s, 690s, 615s. $^1\text{H-NMR}$: 7,5–7,2 (m, 5 arom. H); 3,45 (dt, $J = 7,5, 1,5$, CH_2); 3,27 (dt, $J = 7,5, 1,5$, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 134,1 (s, arom. C); 130,5, 129,2, 127,1 (3d, 5 arom. CH); 36,1, 29,8 (2t, 2 CH_2). EI-MS: 219 (32), 218 (100), 217 (66, M^+), 186 (7), 137 (71), 108 (17). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrS}$ (217,13): C 44,25, H 4,18; gef.: C 44,73, H 3,97.

1.5. (*R,S*)/(*S,S*)-1-[2-(1-Methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-4-(phenylsulfonyl)butan-1-on (6). In 50 ml THF wurden 9,96 g (50,0 mmol) 4 gelöst und bei 0° mit 43 ml 1,5N LDA-Lsg. (Fluka) versetzt. Nach 40 min wurden bei -78° 11,5 g (53,0 mmol) 5 zugegeben und über Nacht bei RT. weitergerührt. Das Gemisch wurde auf 100 ml 1N HCl-Lsg. gegossen und mit AcOEt extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand in 250 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und bei 0° mit 2 equiv. mCPBA (55%; Fluka) oxidiert. Die Mischung wurde mit 1N NaOH extrahiert, bis der pH-Wert der wässr. Phase basisch war, und die org. Phase getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. SC (Hexan/AcOEt 1:2) ergab 17,64 g (96%) 6. DC (Hexan/AcOEt 1:2): R_f 0,25. Farbloses Öl. $[\alpha]_D = -22,1$ ($c = 1,047$, CHCl_3). IR (Film): 2975s, 2940s, 2820m, 1640s (CO), 1465s, 1445s, 1420s, 1365m, 1310s, 1240m, 1145s (PhSO_2), 1090s, 1075m, 750m, 690m. $^1\text{H-NMR}$: 7,9–7,85, 7,65–7,6, 7,6–7,55 (3m, 5 arom. H); 4,34 (d, $J = 7,7$, CHN); 3,55–3,5 (m, 2 H); 3,2–3,1 (m, 3 H); 3,15 (s, MeO); 2,95–2,85 (m, 1 H); 2,1–1,75 (m, 5 H); 1,13, 1,09 (2s, Me_2C); 1,07 (d, $J = 6,8$, MeCH). $^{13}\text{C-NMR}$: 174,3 (s, CO); 139,3 (s, arom. C); 133,7, 129,3, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 78,5 (s, Me_2C); 62,9 (d, CHN); 54,0 (t, CH_2); 49,3 (q, MeO); 47,7

(*t*, CH₂); 36,7 (*d*, CHCO); 27,4, 25,2, 24,7 (3*t*, 3 CH₂); 22,8, 22,3 (2*q*, Me₂C); 16,9 (*q*, MeCH). CI-MS: 368 ([*M* + H]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₉NO₄S (367,49): C 62,09, H 7,96, N 3,81, S 8,73; gef.: C 61,77, H 7,45, N 3,52, S 8,98.

1.6. (*R,S*)/(*S,S*)-2-(1-Methoxy-1-methylethyl)-1-{2-methyl-2-[(phenylsulfonyl)ethyl]-2H-azirin-3-yl}pyrrolidin (7). In einem Gemisch von 50 ml CH₂Cl₂ und 1 ml DMF wurden 27,06 g (73,6 mmol) 6 5 d mit 11 ml Phosgen behandelt. Nach Deprotonierung mit 10,25 ml Et₃N und anschliessender Umsetzung mit 11 g NaN₃ in 40 ml THF/Et₂O 1:1 während 1 d bei RT. wurden nach SC (Et₂O) und MPLC (AcOEt) 12,6 g (47%) 7 als Diastereoisomerengemisch erhalten, das nur mittels HPLC teilweise getrennt werden konnte. Es wurden noch 8,7 g (23 mmol) Amid 6 zurückisoliert. 7: DC (AcOEt): R_f 0,3. Gelbliches Öl. IR (Film): 2975*s*, 2930*s*, 1765*s* (Azirin), 1440*m*, 1380*w*, 1360*w*, 1305*s*, 1145*s* (PhSO₂), 1085*s*, 1065*m*, 750*m*, 690*m*. ¹H-NMR¹⁰. ESI-MS: 751 ([2*M* + Na]⁺), 729 ([2*M* + H]⁺), 387 ([*M* + Na]⁺), 365 ([*M* + H]⁺).

1.7. (*R,S*)- und (*S,S*)-*N*-(1-Methyl-1-[[2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]thioxomethyl]-3-(phenylsulfonyl)propyl)benzamid (8*a* bzw. 8*b*)¹¹. Eine Lsg. von 77 mg (0,55 mmol) Thiobenzoensäure in 3 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° langsam mit einer Lsg. von 203 mg (0,56 mmol) 7 in 2 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 2 h wurde eingedampft, der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst und mittels SC (Hexan/AcOEt 3:2) gereinigt. Es wurden 251 mg (90%) 8*a*/8*b* 1:1 isoliert, wobei 8*a* beim Eindampfen als Festkörper anfiel und nur schwer wieder gelöst werden konnte. 8*a*¹¹: DC (Hexan/AcOEt 3:2): R_f 0,25. Farbloser Festkörper. Schmp. 206,5–207°. IR (KBr): 3360*s* (NH), 2970*m*, 1650*s* (CO), 1490*m*, 1470*s*, 1445*m*, 1430*s*, 1390*w*, 1380*w*, 1290*s*, 1270*s*, 1180*w*, 1140*s*, 1090*s*, 1020*w*, 710*w*, 690*w*. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,61 (*s*, NH); 7,9–7,85, 7,8–7,75, 7,7–7,65, 7,55–7,45 (4*m*, 10 arom. H); 5,53 (*dd*, *J* = 9,6, 2,1, CHN); 4,35–4,3, 3,65–3,45 (2*m*, 3 H); 3,17 (*d*, *J* = 5,2, 2 H); 3,01 (*s*, MeO); 2,35–2,1 (*m*, 2 H); 2,0–1,8 (*m*, 1 H); 1,73 (*s*, Me); 1,65–1,5, 1,45–1,25 (2*m*, 2 H); 1,18, 1,14 (2*s*, Me₂C). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 202,3 (*s*, CS); 164,8 (*s*, CO); 138,6, 133,9 (2*s*, 2 arom. C); 134,2, 131,1, 129,5, 128,1, 127,6, 127,3 (6*d*, 10 arom. CH); 78,9 (*s*, Me₂C); 70,4 (*d*, CHN); 63,1 (*s*, CNH); 51,3, 50,8 (2*t*, PhSO₂C₂H₅, CH₂N); 48,4 (*q*, MeO); 31,5, 23,8, 22,3 (3*t*, 3 CH₂); 27,8, 22,7, 21,3 (3 Me). ESI-MS: 525 ([*M* + Na]⁺).

8*b*: DC (Hexan/AcOEt 3:2): R_f 0,2. Gelbliches Öl. ¹H-NMR: 9,32 (*s*, NH); 7,75–7,7, 7,55–7,45, 7,4–7,3 (3*m*, 10 arom. H); 5,58 (*d*-artig, *J* = 6,9, CHN); 4,2–4,1 (*m*, 1 H); 3,65–3,55 (*m*, 1 H); 3,2–3,0 (*m*, 3 H); 3,07 (*s*, MeO); 2,45–2,3, 2,1–1,95 (2*m*, 3 H); 1,86 (*s*, Me); 1,85–1,75 (*m*, 2 H); 1,20, 1,14 (2*s*, Me₂C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 200,4 (*s*, CS); 162,4 (*s*, CO); 137,0, 133,0 (2*s*, 2 arom. C); 131,8, 129,6, 127,4, 126,6, 126,0, 125,1 (6*d*, 10 arom. CH); 77,3 (*s*, Me₂C); 71,6 (*d*, CHN); 61,0 (*s*, CNH); 51,4, 50,2 (2*t*, PhSO₂C₂H₅); 46,9 (*q*, MeO); 26,7, 22,7 (2*t*, CH₂N, CH₂); 22,4, 20,4 (2*q*, 2 Me); 20,4 (*t*, CH₂); 19,8 (*q*, Me). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 203,7 (*s*, CS); 163,7 (*s*, CO); 137,9, 132,8 (2*s*, 2 arom. C); 132,6, 130,2, 128,3, 127,1, 126,4, 126,3 (6*d*, 10 arom. CH); 77,9 (*s*, Me₂C); 68,7 (*d*, CHN); 61,9 (*s*, CNH); 51,0, 50,8 (2*t*, PhSO₂C₂H₅, CH₂N); 47,4 (*q*, MeO); 32,8, 22,9 (2*t*, 2 CH₂); 22,5, 21,9 (2*q*, 2 Me); 20,9 (*t*, CH₂); 20,4 (*q*, Me).

2. Iva-Synthone 13*a* und 13*b*. 2.1. (*R*)-*N*-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)propanamid (9). In 150 ml AcOEt wurden 9,36 g (69,2 mmol) (+)-(*R*)-*N*-Methyl-(1-phenylethyl)amin und 10 ml Et₃N vorgelegt und bei 0° mit 6,4 ml Propanoylchlorid versetzt. Nach 15 min Rühren bei RT. wurden 30 ml 1*N* HCl-Lsg. zugegeben. Die Lsg. wurde mit AcOEt extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet und eingedampft: 12,97 g (98%) 9. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,45. Farbloses Öl. [α]_D = +171,8 (*c* = 1,017, CHCl₃). IR (Film): 3060*w*, 3020*w*, 2985*s*, 2930*s*, 2865*w*, 1640*s* (CO), 1440*m*, 1400*m*, 1370*m*, 1285*m*, 1125*m*, 1065*m*, 1030*w*, 805*w*, 780*m*, 770*m*, 730*m*, 700*s*. ¹H-NMR (2 Rotamere): 7,35–7,2 (*m*, 5 arom. H); 6,09, 5,13 (2*q*, *J* ≈ 7, Ph(Me)CHN); 2,67, 2,62 (2*s*, MeN); 2,50, 2,35 (2*q*, *J* = 7,2, MeCH₂CO); 1,58, 1,46 (2*d*, *J* = 7,1, Ph(Me)CHN); 1,19 (*t*, *J* = 7,2, MeCH₂CO). ¹³C-NMR (Rotamere): 173,6 (*s*, CO); 140,7, 140,3 (2*s*, arom. C); 128,6, 128,3, 127,3, 127,1, 127,0, 126,3, 126,1 (7*d*, 5 arom. CH); 54,4, 50,0 (2*d*, Ph(Me)CHN); 29,2, 27,7 (2*q*, MeN); 27,0, 26,5 (2*t*, MeCH₂); 17,6, 15,5 (2*q*, Ph(Me)CHN); 9,7, 9,2 (2*q*, MeCH₂CO). EI-MS: 191 (48, *M*⁺), 176 (11), 120 (100, [Ph(Me)CNH₂]⁺), 105 (63, [Ph(Me)CH]⁺), 77 (21). Anal. ber. für C₁₂H₁₇NO (191,27): C 75,36, H 8,96, N 7,32; gef.: C 75,20, H 8,74, N 7,46.

2.2. (*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)propanamid (9*a*). Eine Lsg. von 7,1 g (58,9 mmol) (+)-(*R*)-1-Phenylethylamin (Fhuka) und 7,5 ml Et₃N in 80 ml AcOEt wurde bei 0° mit 6,4 ml Propanoylchlorid versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT. wurden 80 ml 1*N* HCl zugegeben. Die Lsg. wurde mit AcOEt extrahiert. Die vereinigte org. Phasen wurden getrocknet und eingedampft: 10,2 g (98%) 9*a*. DC (Et₂O): R_f 0,35. Farbloses Öl. [α]_D = +119,3 (*c* = 1,042, CHCl₃). IR (KBr): 3320*s* (NH), 3060*w*, 3020*m*, 2985*s*, 2930*s*, 2900*w*, 2865*m*, 1650*s* (CO), 1530*s*, 1490*m*, 1450*m*, 1420*m*, 1370*m*, 1245*m*, 1130*m*, 1070*w*, 1020*w*, 1005*w*, 900*w*, 805*w*, 760*s*, 700*s*. ¹H-NMR: 7,35–7,25 (*m*, 5 arom. H); 5,7 (br. NH); 5,14 (*quint.*, *J* ≈ 7, Ph(Me)CHN); 2,20 (*q*, *J* = 7,7, MeCH₂CO); 1,48 (*d*, *J* = 7, Ph(Me)CHN); 1,15 (*t*, *J* = 7,7, MeCH₂CO). ¹³C-NMR: 172,7 (*s*, CO); 143,2 (*s*, arom. C); 128,6, 127,3, 126,1 (3*d*, 5 arom. CH); 48,5

¹⁰) Das ¹H-NMR-Spektrum von 7 in CDCl₃ zeigt bei 300 K nur teilweise scharfe Signale.

¹¹) Eine Zuordnung der Diastereoisomeren wurde nicht getroffen.

(*d*, Ph(Me)CHN); 29,7 (*t*, MeCH₂); 21,6 (*q*, Ph(Me)CHN); 9,7 (*q*, MeCH₂). EI-MS: 177 (48, M⁺), 120 (24, [Ph(Me)CNH₂]⁺), 106 (100). Anal. ber. für C₁₁H₁₅NO (177,24): C 74,54, H 8,53, N 7,90; gef.: C 74,08, H 8,33, N 7,71.

2.3. *Methylierung von 9a zu 9*. In 150 ml THF wurden 19,67 g (111 mmol) **9a** und 12,99 g LiClO₄ (H₂O-frei; *Fluka*) gelöst und bei 0° mit 4 g NaH und 9 ml MeI versetzt. Nach Rühren bei RT. über Nacht wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, dann auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH 1 gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das Gemisch wurde eingedampft und mit Et₂O durch wenig SiO₂ filtriert. Kugelrohrdestillation bei 135°/10⁻³ mbar ergab 20.66 g (97%) **9**.

2.4. (R,S)/(R,R)-2,N-Dimethyl-N-(1-phenylethyl)-4-(phenylsulfonyl)butanamid (**10**). Eine Lsg. von 5,74 g (30,0 mmol) **9** in 30 ml THF wurde bei 0° mit 24 ml 1,5N LDA (*Fluka*) versetzt. Nach 30 min wurden bei 0° 6,52 g (30,0 mmol) **5** zugegeben. Dann wurde 1,5 h bei RT. weitergerührt, das Gemisch eingedampft, auf 50 ml 1N HCl gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde bei 0° mit 2 equiv. *m*CPBA (70%; *Fluka*) oxidiert, die Mischung mit 1N NaOH extrahiert, bis der pH der wässr. Phase basisch war, und die org. Phase getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. SC (Hexan/AcOEt 1:2) ergab 9,27 g (86%) **10**. DC (Hexan/AcOEt 1:2): R_f 0,4. Farbloses Öl, das langsam erstarrt. IR (CHCl₃): 3060w, 3030m, 3000s, 2975s, 2940m, 2870m, 1640s (CO), 1470m, 1450s, 1420s, 1380w, 1310s, 1150s (PhSO₂), 1090s, 700s, 690s. ¹H-NMR (2 Diastereoisomere ca. 2:1, zusätzlich 1 Rotamer; ein Teil der Signale ist verdreifacht): 7,95–7,85, 7,7–7,55, 7,45–7,2 (3m, 10 arom. H); 6,06, 5,16 (2q, J = 7, Ph(Me)CHN); 3,25–2,9 (m, 3 H); 2,70, 2,68 (2s, MeN); 2,2–2,1 (2m, 2 H); 1,63, 1,47 (2 *t*-artig, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,2–1,15 (m, Me). EI-MS: 359 (3, M⁺), 143 (18), 134 (100), 120 (29), 114 (17), 105 (81), 104 (12), 100 (22).

2.5. (R,S)/(R,R)-2,N-Dimethyl-N-(1-phenylethyl)-4-(phenylsulfonyl)butanthioamid (**11**). Die Schwefelung von **8,70** g (24,2 mmol) **10** mit 5,91 g *Lawesson*-Reagens (*L.R.*) in 80 ml Toluol bei 100° während 2,5 h ergab nach SC (CH₂Cl₂) 7,07 g (78%) **11**. DC (CH₂Cl₂): R_f 0,25. Gelbliches Öl. IR (CHCl₃): 3060w, 3030m, 2980s, 2930m, 2870w, 1605w, 1475s, 1450s, 1420s, 1380m, 1310s, 1255m, 1150s (PhSO₂), 1090s, 1030m, 700s. ¹H-NMR (2 Diastereoisomere ca. 3:1, zusätzlich 1 Rotamer; ein Teil der Signale ist vervierfacht): 7,9–7,85, 7,7–7,55, 7,4–7,15 (3m, 10 arom. H, 0,75 H von Ph(Me)CHN); 5,8–5,65 (2 überlagerte *q*, J = 5,6, 0,25 H von Ph(Me)CHN); 3,65–3,55, 3,55–3,4 (2m, 1 H); 3,2–3,15 (m, 2 H); 3,09, 2,94 (2s, MeN); 2,55–2,4, 2,1–2,0 (2m, 2 H von PhSO₂CH₂CH₂); 1,75–1,55 (m, MeCHCS); 1,3–1,2 (m, Ph(Me)CHN). ¹³C-NMR: 207,5 (*s*, CS); 139,4, 139,1, 128,9 (*s*, 2 arom. C); 133,6, 129,2, 128,9, 128,7, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 126,9, 126,7, 126,4, 126,1 (12d, 10 arom. CH); 58,5, 58,2 (2d, Ph(Me)CHN); 54,1, 54,0 (2t, PhSO₂CH₂); 40,8, 40,4, 40,2 (3q, MeN); 38,1, 37,8, 33,4, 33,3 (4d, MeCHCS); 30,5, 30,3, 30,0, 29,8 (4t, PhSO₂CH₂CH₂); 22,2, 22,1, 21,2, 21,1 (4q, Me); 18,1, 17,8, 14,6, 14,1 (4q, Me). EI-MS: 375 (5, M⁺), 234 (17), 130 (43), 106 (9), 105 (100), 99 (11).

2.6. (R,S)- und (R,R)-2-Methyl-2-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-3-[N-methyl-N-(1-phenylethyl)amino]-2H-azirin (**12a** bzw. **12b**). In 20 ml CH₂Cl₂ und 3 Tropfen DMF wurden 7,00 g (18,6 mmol) **11** bei 0° 20 min mit 11 ml 2N Phosgen-Lsg. (*Fluka*) umgesetzt. Das Gemisch wurde eingedampft, in 30 ml THF aufgenommen, mit 2,24 g 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) deprotoniert und nach 20 min bei 0° filtriert. Das Filtrat wurde mit 3 g NaN₃ über Nacht bei RT. umgesetzt. Dann wurde über *Celite* filtriert, mit AcOEt und H₂O extrahiert und eingedampft. SC (AcOEt) und anschließende MPLC (AcOEt) ergaben je 2,6 g (41%) **12a** und **12b**. DC (AcOEt): R_f 0,5. IR (Film): 3060w, 3020w, 2970m, 2920m, 1760s (Azirin), 1490w, 1450s, 1415w, 1375w, 1305s, 1240w, 1150s (PhSO₂), 1085s, 1020w, 800w, 750w, 700m, 690m. CI-MS (Isobutan): 357 (100, [M + H]⁺), 355 (10, [M – 1]⁺), 134 (17), 109 (30).

Daten von 12a: Gelbliches Öl. [α]_D = –57,3 (c = 0,499, CHCl₃). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 7,8–7,65, 7,6–7,55, 7,3–7,1 (3m, 10 arom. H); 4,57 (*q*, J = 7, Ph(Me)CHN); 3,02, 2,86, 1,84, 1,68 (4ddd, J = 14,1, 11,6, 5,1, PhSO₂CH₂CH₂); 2,71 (s, MeN); 1,44 (*d*, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,06 (*s*, Me). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 165,2 (*s*, C(3)); 141,6, 140,0 (2s, 2 arom. C); 133,9, 129,7, 128,8, 127,8, 126,9 (5d, 10 arom. CH); 59,2 (*d*, Ph(Me)CHN); 52,5 (*s*, C(2)); 33,2 (*q*, MeN); 30,7 (*t*, 1 CH₂ von PhSO₂CH₂CH₂); 23,5 (*q*, Me); 18,6 (*q*, Ph(Me)CHN); 1 CH₂ von PhSO₂CH₂CH₂ vermutlich unter dem DMSO-Signal.

Daten von 12b: Farblose Kristalle. Schmp. 93,6–97,4°. [α]_D = +95,9 (c = 0,662, CHCl₃). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 7,8–7,75, 7,7–7,55, 7,3–7,15 (3m, 10 arom. H); 4,59 (*q*, J = 7, Ph(Me)CHN); 3,00, 2,81, 1,75, 1,58 (4ddd, J = 14,1, 11,6, 5,1, PhSO₂CH₂CH₂); 2,72 (*s*, MeN); 1,45 (*d*, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,08 (*s*, Me). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 165,2 (*s*, C(3)); 141,4, 149,9 (2s, 2 arom. C); 133,9, 129,7, 128,8, 127,8, 127,0 (5d, 10 arom. CH); 59,0 (*d*, Ph(Me)CHN); 52,5 (*s*, C(2)); 33,1 (*q*, MeN); 30,6 (*t*, 1 CH₂ von PhSO₂CH₂CH₂); 23,7 (*q*, Me); 18,3 (*q*, Ph(Me)CHN); 1 CH₂ von PhSO₂CH₂CH₂ vermutlich unter dem DMSO-Signal.

2.7. (R,S)- und (R,R)-2-Ethyl-2-methyl-3-[N-methyl-N-(1-phenylethyl)amino]-2H-azirin (**13a** bzw. **13b**). Die präparativen Elektrolysen wurden in einer zylindrischen, doppelwandigen Dreielektroden-Zelle mit abgetrenntem Kathodenraum (Glassinterplatte *P5*) durchgeführt. Als Arbeitselektrode diente ein gerührter Quecksil-

berpool (Fläche 44 cm²). Mit Hilfe eines elektronischen Potentiostates wurde das Kathodenpotential auf den Wert von -2,1 V eingestellt (Referenzelektrode: GKE, Anode: Graphitstab; elektrolytisches System: 0,1M Me₄NCl in 44% EtOH als Katholyt und Anolyt; T 5°; Ar-Atmosphäre). Nach Erreichen des Grundstromes (registrierte *i/t*-Kurve) wurde die Elektrolyse abgebrochen und die org. Phase abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Et₂O aufgenommen, mit H₂O extrahiert, die Et₂O-Phase erneut eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 110°/10⁻³ mbar destilliert.

Umsetzung zu 13a: 2,01 g (5,64 mmol) **12a** ergaben 0,86 g (71%) **13a**. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,3. Farbloses Öl. [α]_D = +0,95 (c = 1,003, CHCl₃). IR (Film): 3060w, 3020w, 2970s, 2940s, 1760s (Azirin), 1640w, 1495w, 1450s, 1420m, 1375m, 1290m, 1190m, 1110m, 1050m, 1030m, 780w, 760w, 700s. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 7,4–7,25 (m, 5 arom. H); 4,69 (q, J = 7, Ph(Me)CHN); 2,79 (s, MeN); 1,58 (d, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,7–1,55 (m, MeCH₂); 1,19 (s, Me); 0,75 (t, J = 7,5, MeCH₂). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 166,3 (s, C(3)); 141,7 (s, arom. C); 128,8, 127,6, 127,0 (3d, 5 arom. CH); 58,9 (d, Ph(Me)CHN); 43,4 (s, C(2)); 32,9 (q, MeN); 30,4 (t, MeCH₂); 23,7 (q, Me); 18,6 (q, Ph(Me)CHN); 9,8 (q, MeCH₂).

Umsetzung zu 13b: 1,86 g (5,22 mmol) **12b** ergaben 0,86 g (77%) **13b**. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,3. Farbloses Öl. [α]_D = +76,50 (c = 1,085, CHCl₃). IR entspricht demjenigen von **13a**. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 7,4–7,25 (m, 5 arom. H); 4,69 (q, J = 7, Ph(Me)CHN); 2,79 (s, MeN); 1,59 (d, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,6–1,5 (m, MeCH₂); 1,20 (s, Me); 0,74 (t, J = 7,5, MeCH₂). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 363 K): 166,3 (s, C(3)); 141,6 (s, arom. C); 128,7, 127,6, 127,0 (3d, 5 arom. CH); 58,9 (d, Ph(Me)CHN); 43,4 (s, C(2)); 32,6 (q, MeN); 30,4 (t, MeCH₂); 23,7 (q, Me); 18,3 (q, Ph(Me)CHN); 9,9 (q, MeCH₂).

2.8. (R,S)/(R,R)-2-N-Dimethyl-N-(1-phenylethyl)butanamid (**15**). Eine Lsg. von 4,85 g (69,2 mmol) (+)-(R)-1-Phenylethylamin und 5,6 ml Et₃N in 100 ml AcOEt wurde bei 0° mit 6,4 ml 2-Methylbutanoyl-chlorid (**14**) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0° wurden 30 ml 1N HCl zugegeben, und das Gemisch wurde mit AcOEt extrahiert. Die vereinigte org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, wobei das Produkt spontan auskristallisierte. Es wurden 50 ml THF, 3,5 g NaH und 5 ml MeI zugegeben. Dann wurde 30 min bei RT. und darauf 2 h bei 70° gerührt, auf 100 ml 1N HCl gegossen und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Kugelrohrdestillation bei 110°/0,01 mbar ergab 7,44 g (85%) **15**. DC (Hexan/AcOEt 1:1): R_f 0,65. Farbloses Öl. [α]_D = +171,8 (c = 1,017, CHCl₃). IR (Film): 3060w, 3020w, 2960s, 2930s, 2870m, 1635s (CO), 1460s, 1400s, 1375m, 1295m, 1260w, 1090m, 1030w, 780w, 730w, 700s. ¹H-NMR (2 Diastereoisomere ca. 2:1): 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 6,15–6,1, 5,25–5,2 (2m, Ph(Me)CHN); 2,674, 2,668 (2s, MeN); 2,8–2,7, 2,7–2,55 (2m, MeCHCO); 1,8–1,7, 1,65–1,6 (2m, MeCH₂); 1,47, 1,46 (2d, J ≈ 7,3, Ph(Me)CHN); 1,16, 1,14 (2d, J ≈ 7, MeCHCO); 0,92 (t, J = 7,3, MeCH₂). ¹³C-NMR: 176,6 (s, CO); 140,9 (s, arom. C); 128,7, 128,4, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 126,5 (7d, 5 arom. CH); 54,3, 50,1, 50,0 (3d, Ph(Me)CHN); 37,8, 37,4 (2d, MeCHCO); 29,4, 28,3 (2q, MeN); 27,3, 27,2 (2t, MeCH₂); 18,1, 18,0, 17,3, 17,1, 15,6, 15,4, 12,3, 12,1 (8q, 3 Me). CI-MS (Isobutan): 220 (100, [M + H]⁺).

2.9. (R,S)/(R,R)-2-N-Dimethyl-N-(1-phenylethyl)butanthioamid (**16**). In 50 ml Toluol wurden 7,34 g **15** mit 7,44 g L.R. über Nacht bei 80° umgesetzt. Filtration durch SiO₂ mit Et₂O als Eluens und anschließende Kugelrohrdestillation bei 130°/0,01 mbar ergaben 7,64 g (97%) **16**. Gelbes Öl. DC (Toluol): R_f 0,55. IR (Film): 3060w, 3020w, 2960s, 2930s, 2870m, 1480s, 1450s, 1405s, 1375m, 1305m, 1260m, 1245m, 1210w, 1090m, 1050m, 1030m, 995m, 950w, 780m, 740w, 700s. ¹H-NMR (2 Diastereoisomere ca. 2:1, Rotamere): 7,45–7,2 (m, 5 arom. H, ca. 0,5 H von Ph(Me)CHN); 5,8–5,75 (m, ca. 0,5 H von Ph(Me)CHN); 3,15, 3,11, 2,89, 2,87 (4s, MeN); 3,2–3,15, 2,95–2,85 (2m, MeCHCO); 2,0–1,9, 1,65–1,6 (2m, MeCH₂); 1,68, 1,55, 1,54 (3d, J = 7, Ph(Me)CHN); 1,34, 1,26, 1,24 (3d, J = 6,3, MeCHCO); 0,95–0,85 (m, MeCH₂). ¹³C-NMR: 211,2, 211,1 (2s, CS); 139,4, 139,3 (2s, arom. C); 128,9, 128,7, 127,9, 127,6, 127,0, 126,9, 126,4, 126,3 (8d, 5 arom. CH); 58,2, 58,0, 57,9 (3d, Ph(Me)CHN); 44,3, 44,2, 44,0, 43,8 (4d, MeCHCS); 37,8, 33,5 (2q, MeN); 31,3, 31,0, 30,7 (3t, MeCH₂); 22,1, 21,9, 21,2, 21,0 (4q, Me); 17,9, 17,6, 14,5, 14,1 (4q, Me); 12,4, 12,3, 12,2, 12,1 (4q, Me). CI-MS (Isobutan): 236 (100, [M + H]⁺), 132 (47).

2.10. (R,S)- und (R,R)-2-Ethyl-2-methyl-3-[N-methyl-N-(1-phenylethyl)amino]-2H-azirin (**13a** bzw. **13b**). In 30 ml CH₂Cl₂ und 2 Tropfen DMF wurden 7,54 g (32,0 mmol) **16** bei 0° während 40 min mit 17 ml 2N Phosgen-Lsg. (*Fluka*) umgesetzt. Das Gemisch wurde eingedampft, in 50 ml THF aufgenommen und mit 3,6 g DABCO deprotoniert; nach 45 min bei 0° wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit 4 g NaN₃ über Nacht bei RT. umgesetzt, dann über *Celite* filtriert und eingedampft. SC (Hexan/AcOEt 1:1) und Kugelrohrdestillation bei 110°/10⁻³ mbar ergaben 6,08 g (88%) **13a/13b** ca. 1:1. Spektrale Daten: entsprechend denjenigen in 2.7.

3. Pentapeptid Z-Leu-Aib-Iva-Gln-Valol (**21**).

3.1. Z-Leu-Aib-OH (**18**). Die Umsetzung von Z-Leu mit dem 3-Amino-2H-azirin **17** und die Hydrolyse des terminalen Amides zu **18** wurden in Zusammenarbeit mit Brun¹²⁾ nach [5] durchgeführt.

¹²⁾ In der Diplomarbeit von Brun [14] wurde eine Serie von zu **19** Sequenz-analogen Pentapeptiden hergestellt. Anstelle von Iva wurden mittels verschiedener anderer 3-Amino-2H-azirine diverse α,α-disubstituierte α-Aminosäuren eingebaut.

3.2. *Z-Leu-Aib-(S)-Iva-N(Me)PhEt (19a)* und *Z-Leu-Aib-(R)-Iva-N(Me)PhEt (19b)*. In 5 ml CHCl_3 wurden 175 mg (0,50 mmol) **18** mit einer Lsg. von 108 mg (0,50 mmol) **13a** bzw. **13b** in 5 ml CHCl_3 bei RT. über Nacht umgesetzt. SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) ergab 264 mg (93%) **19a** bzw. 258 mg (91%) **19b**.

Daten von 19a: DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f 0,25. Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = +42,8$ ($c = 0,521$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3430w, 3360w, 3020s, 2960m, 1715s (br.), 1680s, 1620s, 1495s, 1470s, 1455s, 1400m, 1340w, 1320w, 1290w, 1240m, 1200m, 1105w, 1090w, 1050m, 1030w, 930w, 770m, 750m, 725m, 700m, 665m. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 2 Rotamere 3:1): 7,3–7,25 (m, 10 arom. H); 5,96 (q, $J = 6,9$, Ph(Me)CHN); 5,15, 5,04 (AB, $J = 13$, PhCH_2O); 3,98 (t, $J = 7,2$, $\text{H-C}(\alpha)$); 2,71, 2,62 (2s, MeN); 2,05–1,9, 1,75–1,6 (2m, 4 H); 1,55–1,45 (m, Me_2CH); 1,47 (s, Me); 1,43 (br. s, 2 Me); 1,36 (s, Me); 0,95, 0,92 (2d, $J = 6,5$, Me_2CH); 0,85 (t, $J = 7,5$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 176,4, 175,5 (2s, 3 CO); 159,7 (s, OCONH); 142,9, 130,6 (2s, 2 arom. C); 130,5, 130,4, 130,1, 129,6, 129,3 (5d, 10 arom. CH); 68,5 (t, PhCH_2O); 62,6, 59,4 (2s, 2 C(α)); 56,6, 54,8 (2d, Ph(Me)CHN , $\text{CH}(\alpha)$); 42,6, 31,3 (2t, $\text{Leu-C}(\beta)$, $\text{Iva-C}(\beta)$); 32,2, 28,1 (2q, MeN, 1 Me); 27,0 (d, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 25,8, 24,3, 23,8, 23,4, 16,4, 9,6 (6q, 6 Me). ESI-MS: 605 (5, $[\text{M} + \text{K}]^+$), 589 (80, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 567 (30, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 463 (40), 432 (100).

Daten von 19b: DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f 0,25. Farbloser Lack. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 2 Rotamere 4:1): 7,3–7,2 (m, 10 arom. H); 5,93 (q, $J = 7$, Ph(Me)CHN); 5,19, 5,03 (AB, $J = 13$, PhCH_2O); 3,97 (t, $J = 7,2$, $\text{H-C}(\alpha)$); 2,78, 2,50 (2s, MeN); 1,95–1,8, 1,7–1,6 (2m, 4 H); 1,55–1,35 (m, Me_2CH); 1,48, 1,45 (2s, 2 Me); 1,41 (br. s, 2 Me); 0,96, 0,92 (2d, $J = 6,5$, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 0,84 (t, $J = 7,5$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 175,3, 174,1 (2s, 3 CO); 158,6 (s, OCONH); 141,6, 138,5 (2s, 2 arom. C); 129,9, 129,6, 129,4, 128,9, 128,7, 128,1 (6d, 10 arom. CH); 67,3 (t, PhCH_2O); 61,8, 58,4 (2s, 2 C(α)); 55,7, 53,7 (2d, Ph(Me)CHN , $\text{CH}(\alpha)$); 41,4, 30,9 (2t, $\text{Leu-C}(\beta)$, $\text{Iva-C}(\beta)$); 31,2, 30,2, 27,0 (3q, MeN, 2 Me); 25,9 (d, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 24,7, 23,2, 22,4, 15,6, 8,7 (5q, 5 Me).

3.3. *Z-Leu-Aib-(S)-Iva-OH (20a)* und *Z-Leu-Aib-(R)-Iva-OH (20b)*. In 5 ml THF wurden 250 mg (0,44 mmol) **19a** bzw. **19b** mit je 5 ml 6N HCl bei 40° über Nacht hydrolysiert. Wässrige Aufarbeitung und Kristallisation mit Et_2O /Petrolether ergab in mehreren Portionen 187 mg (85%) **20a** bzw. 194 mg (88%) **20b**.

Daten von 20a: DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f 0,3. Farblose Kristalle. Schmp. 133–134°. IR (KBr): 3395m, 3330s, 3300s, 3150m (br.), 2980m, 2960s, 2870m, 1735s, 1705s, 1670s, 1660s, 1520s (br.), 1470m, 1460m, 1390m, 1370m, 1345m, 1315s, 1300s, 1270s, 1240s, 1220s, 1135m, 1040s, 790w, 740m, 700m, 675m. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 7,18, 7,11 (2s, 2 NH); 5,82 (br. s, NH); 5,10 (s, PhCH_2O); 4,08 (t, $J = 7,1$, $\text{H-C}(\alpha)$); 2,0–1,95, 1,7–1,6, 1,6–1,55 (3m, 5 H); 1,47, 1,46 (2s, 3 Me); 0,95–0,9 (m, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 0,84 (t, $J = 7,3$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 176,2, 174,0, 173,0 (3s, 3 CO); 156,8 (s, OCONH); 136,1 (s, arom. C); 129,5, 128,6, 128,3, 128,0 (4d, 5 arom. CH); 67,2 (t, PhCH_2O); 60,4, 57,3 (2s, 2 C(α)); 54,5 (d, $\text{CH}(\alpha)$); 40,8, 29,3 (2t, $\text{Leu-C}(\beta)$, $\text{Iva-C}(\beta)$); 25,2, 24,9, 24,8, 23,0, 22,6, 22,1, 21,8, 8,0 (7q, 1 d, 7 Me, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$). ESI-MS: 494 (20, $[\text{M} - \text{H} + 2 \text{Na}]^+$), 485 (40, $[\text{Methylester} + \text{Na}]^+$), 472 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Daten von 20b: DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f 0,3. Farblose Kristalle. Schmp. 135–140°, dann 166–170°. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,4–7,3 (m, 5 arom. H); 5,10 (s, PhCH_2O); 4,07 (t, $J = 7,5$, $\text{H-C}(\alpha)$); 2,1–1,9, 1,8–1,65, 1,55–1,5 (3m, 5 H); 1,47, 1,44 (2s, 3 Me); 1,0–0,95 (m, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 0,79 (t, $J = 7,3$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 177,5, 175,7, 175,1 (3s, 3 CO); 158,5 (s, OCONH); 138,1 (s, arom. C); 130,4, 129,5, 129,0, 128,9, 128,5 (5d, 5 arom. CH); 67,7 (t, PhCH_2O); 61,6, 58,2 (2s, 2 C(α)); 55,3 (d, $\text{CH}(\alpha)$); 41,8, 30,2 (2t, $\text{Leu-C}(\beta)$, $\text{Iva-C}(\beta)$); 25,9 (doppelte Intensität), 25,2, 23,4 (höhere Intensität), 22,8, 22,3, 8,8 (5q, 1 d, 7 Me, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$).

3.4. *H-Gln-Valol*. Die Synthese von H-Gln-Valol wurde durch hydrogenolytische Abspaltung der Z-Gruppe von Z-Gln-Valol in Zusammenarbeit mit Brun [14] nach [5] durchgeführt. Das Z-Gln-Valol wurde durch Umsetzung von Z-Gln-(4-Nitrophenylester) mit H-Valol hergestellt.

3.5. *Z-Leu-Aib-(S)-Iva-Gln-Valol (21a)* und *Z-Leu-Aib-(R)-Iva-Gln-Valol (21b)*. Eine Lsg. von 45 mg (0,10 mmol) **20a** bzw. **20b** in 1 ml DMF wurde 5 min bei 0° mit 22 mg Et_3N behandelt und dann mit 40 mg (0,10 mmol) HATU (*O*-(1-Hydroxy-1*H*-7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat) (5 min) umgesetzt. Zu dieser Lsg. wurden 24 mg (0,1 mmol) H-Gln-Valol gegeben. Es wurde über Nacht bei RT. weitergerührt, i. HV. eingedampft, der Rückstand in 10 ml AcOEt aufgenommen und die org. Phase mit 1N HCl (2 × 4 ml), 2N NaOH (1 × 5 ml) und ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Peptid **21a** wurde aus AcOEt/Petrolether kristallisiert, **21b** dagegen mittels SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt (konnte nicht kristallisiert werden): 55 mg (82%) **21a** bzw. 50 mg (75%) **21b**.

Daten von 21a: DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f 0,3. Farblose Kristalle. Schmp. 146–153°. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,97 (d, $J = 6,9$, NH); 7,43 (d, $J = 6,9$, NH); 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 5,15–5,05 (m, PhCH_2O); 4,15–4,05 (m, $\text{Leu-CH}(\alpha)$, $\text{Gln-CH}(\alpha)$); 3,7–3,6 (m, CH_2OH , $\text{Valol-CH}(\alpha)$); 2,4–2,3, 2,25–2,15, 1,95–1,65, 1,6–1,5, 1,45–1,4 (5m, 10 H); 1,39 (s, 3 Me); 0,95–0,85 (m, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$, Iva-MeCH_2 , $\text{Valol-Me}_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 177,7, 176,8, 176,0, 174,4 (4s, 5 CO); 157,0 (s, OCONH); 138,3 (s, arom. C); 129,5, 129,1, 128,6 (3d, 5 arom. CH); 67,8, 63,6 (2t, PhCH_2O , $\text{Valol-CH}_2\text{OH}$); 61,5, 57,9 (2s, 2 C(α)); 58,6, 56,3, 55,7 (3d, 3 $\text{CH}(\alpha)$); 41,6, 33,6, 32,7, 28,5 (4t, $\text{Leu-C}(\beta)$, $\text{Iva-C}(\beta)$, $\text{Gln-CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 30,0, 25,9 (2d, $\text{Valol-Me}_2\text{CH}$, $\text{Leu-Me}_2\text{CH}$); 25,8, 24,7, 23,4, 22,1, 21,7, 20,1, 19,5, 8,8 (8q, 8 Me).

Daten von 21b: DC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1): *R*_f 0,3. Farbloser Lack. ¹H-NMR (CD₃OD): 8,34 (s, NH); 7,85 (*d*, *J* = 7, NH); 7,3–7,2 (*m*, 5 arom. H); 5,16, 5,08 (*AB*, *J* = 12,7, PhCH₂O); 4,14, 4,07 (*tq*-artig, *J* = 8,0, 7, Leu-CH(α), Gln-CH(α)); 3,65–3,55 (*m*, CH₂OH), Valol-CH(α)); 2,35–2,25, 2,2–2,05, 1,9–1,85, 1,8–1,7, 1,6–1,55 (*5m*, 10 H); 1,41, 1,39, 1,31 (*s*, 3 Me); 1,0–0,85 (*m*, Leu-Me₂CH, Valol-Me₂CH); 0,75 (*t*, *J* = 7,5, Iva-MeCH₂). ¹³C-NMR: 178,1, 177,9, 176,9, 176,1, 174,6 (*5s*, 5 CO); 159,0 (*s*, OCONH); 138,5 (*s*, arom. C); 129,7, 129,1, 128,6 (*3d*, 5 arom. CH); 67,8, 63,7 (*2t*, PhCH₂O, Valol-CH₂OH); 61,3, 58,1 (*2s*, 2 C(α)); 58,7, 56,2, 55,9 (*3d*, 3 CH(α)); 41,5, 33,6, 28,7 (*3t*, Leu-C(β), Iva-C(β), Gln-CH₂CH₂CONH₂); 30,1, 26,3 (*2d*, Valol-Me₂CH, Leu-Me₂CH); 25,9, 24,8, 23,4 (höhere Intensität), 22,4, 20,2, 19,5, 8,1 (*7q*, 8 Me).

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von **12b** (s. *Tab.* und *Fig.*)¹³. Alle Intensitätsmessungen wurden auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer im '(ω/2θ)-scan'-Modus mit MoK_α-Strahlung (Graphit-Monochromator, λ = 0,71069 Å) und einem '12 kW rotating anode generator' durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für Lorentz- und Polarisationsfaktoren unterzogen. Die Strukturauflösungen mit direkten Methoden erfolgten mit dem Programmsystem SHELXS86 [15]. Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Alle H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden; ihre Lagen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix

Tabelle. Kristallographische Daten für die Verbindung **12b**

12b	
Kristallisiert aus	AcOEt
Empirische Formel	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S
Formelgewicht	356,48
Kristallfarbe	farblos
Kristallform	Prismen
Kristallgrösse [mm]	0,18 × 0,28 × 0,48
Temp. [K]	173(1)
Kristallsystem	monoclin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁
<i>Z</i>	2
<i>Gitterparameter</i>	
Zahl der zentrierten Reflexe	23
Bereich [°]	8 < 2θ < 40
<i>a</i> [Å]	10,128(4)
<i>b</i> [Å]	8,127(3)
<i>c</i> [Å]	11,975(4)
β [°]	98,91(3)
Volumen [Å ³]	973,7(6)
Ber. Dichte [g cm ⁻³]	1,216
Linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK _α) [mm ⁻¹]	0,181
2θ _{max} [°]	55
Zahl der gemessenen Reflexe	4467
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	3959
Zahl der verwendeten Reflexe (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	3319
Zahl der Variablen	322
<i>R</i>	0,0359
<i>R</i> _w ^a) (1/ <i>w</i> = σ ² (<i>F</i> _o) + (0,005 <i>F</i> _o) ²)	0,0305
'Goodness of fit'	1,390
Final Δ _{max} /σ	0,0003
Δρ (max, min) [e Å ⁻³]	0,25, -0,28

^a) Minimisierte Funktion Σ*w* (|*F*_o| - |*F*_c|)².

¹³) Kristallographische Daten (ausgenommen Strukturfaktoren) wurden beim *Cambridge Crystallographic Data Centre* als Supplementary Publication No. CCDC-10/22 deponiert. Kopien der Daten können kostenlos beim Direktor des CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, bezogen werden (Fax: +44 (0)1223 336033 oder E-Mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).

least-squares'-Verfahren gegen F verwendet. Es wurde eine Korrektur für sekundäre Extinktion angebracht (Koeffizient $1,1 \cdot 10^{-7}$). Die kristallographischen Daten sind in der *Tabelle*, die Molekülstruktur in der *Figur* wiedergegeben.

Die neutralen Streufaktoren für die schwereren Atome wurden aus [16a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [17]. In F_c wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [18]; die Werte für f' und f'' stammen aus [16b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des 'Software'-Pakets TEXSAN [19] und des Programmes CRYSTALS [20] durchgeführt.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden für alle Reflexe mit $2\theta < 50^\circ$ Friedel-Paare bestimmt. Die Struktur wurde unter Einbezug des Enantiopols oder Flack's x -Parameter [21] verfeinert. Die Verfeinerung von x ergab 0,01(7) und zeigt, dass die absolute Konfiguration, die in der *Figur* gezeichnet ist, dem echten Enantiomorph entspricht.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. B. Bucher, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 935.
- [2] R. Luykx, C. B. Bucher, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 527.
- [3] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [4] H. Brückner, M. Przybylski, *J. Chromatogr.* **1984**, *296*, 263.
- [5] W. Altherr, Dissertation, Universität Zürich, 1994.
- [6] J. M. Villalgordo, Dissertation, Universität Zürich, 1994.
- [7] L. Gouqiang, H.-E. Högberg, T. Norin, *Kexue Tongbao (Foreign Lang. Ed.)* **1984**, *29*, 632.
- [8] D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer, in 'Modern Synthetic Methods', Eds. B. Ernst und C. Leumann, Verlag Helv. Chim. Acta, Basel, 1995, S. 1.
- [9] C. K. Johnson, 'ORTEP II', Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [10] J. M. Villalgordo, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1866.
- [11] R. Gubler, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1996.
- [12] C. Jenny, Dissertation, Universität Zürich, 1986.
- [13] W. Altherr, H. Heimgartner, in 'Peptides 1990', Eds. E. Giralt und D. Andreu, ESCOM, Leiden, 1991, S. 107.
- [14] K. Brun, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1996.
- [15] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [16] a) E. N. Maslen, A. G. Fox, M. A. O'Keefe, in 'International Tables for Crystallography', Ed. A. J. C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992, Vol. C, Table 6.1.1.1, S. 477; b) D. C. Creagh, W. J. McAuley, *ibid.*, Table 4.2.6.8, S. 219.
- [17] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [18] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [19] 'TEXSAN Single Crystal Structure Analysis Package, Version 5.0', Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas, 1989.
- [20] J. R. Carruthers, D. L. Watkin, 'CRYSTALS', Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, U. K., Issue 9, 1986.
- [21] H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 876; G. Bernardinelli, H. D. Flack, *ibid.* **1985**, *41*, 500.