

## Konfiguration und enantioselektive Synthese des Pilzmetaboliten WF14861

von Richard Detterbeck<sup>1)</sup> und Manfred Hesse\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich  
(e-mail: mtbohley@oci.unizh.ch)

---

A short enantioselective synthesis of the cathepsine inhibitor WF14861 (**1**) from the fungus *Colletotrichum* sp. as well as of its diastereoisomer **21** is presented. Comparison of the NMR data of the final products and, in particular, of the  $[\alpha]_D$  values of the intermediates allowed the confirmation of the formerly proposed structure **1**. In addition, the so far unknown absolute configuration of all three stereogenic centres of WF14861 could be established by this synthesis.

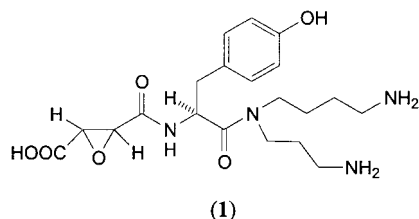
---

**Einführung.** – *Otsuka* und Mitarbeiter [1] berichteten kürzlich über einen von ihnen entdeckten neuartigen Inhaltsstoff eines Pilzstammes der Art *Colletotrichum* sp. Die japanischen Forscher arbeiteten dabei mit einem Stamm, der die Labornummer 14861 trug, was sich schliesslich in der Bezeichnung WF14861 für die von ihnen näher untersuchte Substanz niederschlug. Der in Rede stehende Pilzstamm wurde ursprünglich aus einer Bodenprobe gewonnen, die in Kanoya City in der Kagoshima Präfektur in Japan gesammelt wurde. Die näherer Untersuchung der Pilzprodukte wurde nach 14-tägiger Kultivierung im Nährmedium vorgenommen. In den Mittelpunkt des Interesses rückte WF14861, da es in der Lage ist, spezielle Enzyme – die sog. Cathepsine – des menschlichen Körpers zu inhibieren. Insbesondere bei den Unterklassen Cathepsin B und L wurde eine hemmende Wirkung beobachtet. Gerade diesen Enzymen wird aber bei einer Überexpression eine Beteiligung bei Krankheiten wie chronischer rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis und Osteoporose zugeschrieben. Ebenso scheinen sie bei der Ablagerung von Plaques im Gehirn beteiligt zu sein, was zu *Alzheimer* führen kann. Aus diesem Grunde suchte die japanische Arbeitsgruppe gezielt nach möglichen Inhibitoren für Cathepsin B und L, da man sich für solche Substanzen eine mögliche therapeutische Anwendung vorstellen könnte. WF14861 wurde bei einem solchen Screening entdeckt und stellt demgemäss einen Inhibitor dar. Aufgrund seines niedermolekularen, nicht proteinogenen Charakters lässt sich für diesen Stoff im Bedarfsfalle eine gute Zugänglichkeit erwarten, was natürlich im Hinblick auf eine mögliche pharmazeutische Verwendung von entscheidendem Interesse ist. *Otsuka* und Mitarbeiter konnten nach geeigneter Kultivierung des *Colletotrichum*-Pilzes mittels aufwendiger chromatographischer Reinigungsmethoden WF14861 rein erhalten und einer Strukturaufklärung zuführen.

---

<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von R. D., Universität Zürich, 2002.

**Struktur.** – Die von *Otsuka et al.* für WF14861 abgeleitete Strukturformel **1** ist in der *Figur* wiedergegeben. Bei Betrachtung dieser Struktur fällt als erstes der modulare Aufbau aus den drei Substrukturen Epoxybernsteinsäure (= Oxiran-2,3-dicarbonsäure; **2**), L-Tyrosin und Spermidin ins Auge. Es lässt sich schnell abschätzen, dass sich eine mögliche Synthese selbstverständlich daran orientieren sollte.

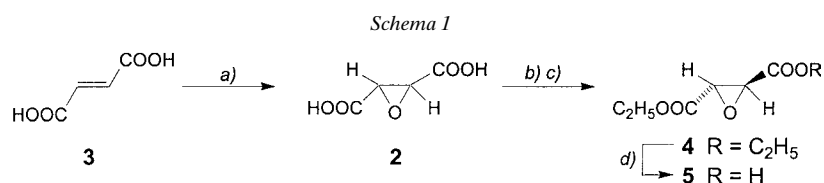


Figur. Von Otsuka und Mitarbeitern angegebene Strukturformel für WF14861 (**1**) [1]

Die gezeigte Formel **1** weist aber leider nur für eines der drei im Molekül vorhandenen stereogenen Zentren die absolute Konfiguration aus. In der Tat findet sich in [1] nur die Angabe, dass es sich bei der im Molekül eingebauten Aminosäure um L-Tyrosin handelt. Der Nachweis dazu wurde durch saure Hydrolyse und nachfolgender Chromatographie mittels chiraler Säule erbracht. Der Molekülaufbau des WF14861 (**1**) bedingt darüber hinaus aber das Auftreten von weiteren zwei stereogenen Zentren am Oxiran-Ring. Aus den NMR-Spektren konnten *Otsuka* und Mitarbeiter zwar ableiten, dass im WF14861 (**1**) *trans*-Epoxybernsteinsäure (**2**) auftritt (charakteristisch kleine Kopplungskonstante der beiden H-Atome am Oxiran-Ring), was jedoch noch immer zwei Möglichkeiten – die (*S,S*)- sowie die (*R,R*)-Konfiguration – zulässt. In [1] werden nun keinerlei Argumente für eine dieser beiden Alternativen geliefert. Der Einbau eines Spermidin-Moleküls *via* Amid-Bindung lässt das aus der Polyamin-Chemie leider nur allzu bekannte Phänomen des Vorliegens von Rotameren erwarten. Tatsächlich berichten *Otsuka* und Mitarbeiter auch über einen grösstenteils verdoppelten Satz von Signalen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, der von ihnen dahingehend interpretiert wurde. Dieses Auftreten von Rotameren erschwert selbstverständlich die genaue Interpretation der NMR-Spektren und setzt deren Aussagekraft herab. Insbesondere werden dadurch die zu erwartenden lediglich kleinen Unterschiede, die aus einer geänderten absoluten Konfiguration am Oxiran-Ring resultieren, verwischt. Es war deshalb von Anfang an klar, dass die enantioselektive Synthese nur *eines* Stereoisomeren und der nachfolgende Vergleich der spektroskopischen Daten wohl nicht ausreicht, um die Frage der Identität der beiden Verbindungen – und damit der absoluten Konfiguration aller drei Zentren – sicher zu beantworten.

**Synthesen.** – *Vorbemerkungen.* Der angesprochene modulare Aufbau des Zielmoleküls erforderte vorgängig den enantioselektiven Zugang zu optisch aktiver *trans*-Epoxybernsteinsäure (**2**). Aufgrund der oben angesprochenen Gegebenheiten war es erforderlich, synthetischen Zugang zu beiden Enantiomeren zu schaffen, eine Forderung, die letztlich am besten mittels einer klassischen Racemat-Spaltung erfüllbar ist. Racemische *trans*-Epoxybernsteinsäure (**2**) lässt sich nach einem bereits 1959 beschriebenen Verfahren von *Payne* und *Williams* [2] aus Fumarsäure (**3**) durch

Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid unter Katalyse von Natriumwolframat ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ) gewinnen (Schema 1). Glücklicherweise wurde diese Beschreibung 1987 um einen Artikel von Tamai *et al.* [3] ergänzt, der eine einfache Möglichkeit der Racematspaltung von **2** aufzeigt, wobei L-Arginin das chirale Hilfsagens darstellt<sup>2)</sup>. Auf diese Weise konnte in guter optischer Reinheit *via* (2*S*,3*S*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-diethylester (**4**) der (2*S*,3*S*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**5**) als Zwischenstufe erhalten werden. Im Zuge der weiteren Arbeiten sollte sich noch zeigen, wie wichtig das bei der Racematspaltung ausserdem anfallende, zunächst noch nicht verwendete (2*R*,3*R*)-Enantiomer der Epoxybernsteinsäure (**2**) für den angestrebten Strukturbeweis von WF14861 sein sollte.



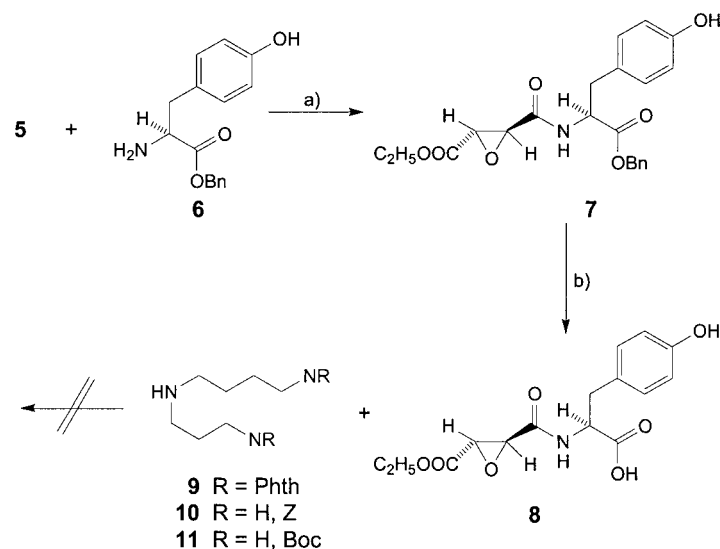
a) 1.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , wässr. NaOH Lsg.,  $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ,  $65^\circ$ , 3 h; 2.  $\text{BaCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ \rightarrow \text{RT}$ , 10 h, 55%. b) Racematspaltung: L-Arginin, MeOH, RT, 10 h; 43%. c) EtOH,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Rückfluss, 4,5 h; 88%. d) 1,0 equiv. KOH, EtOH,  $0^\circ \rightarrow \text{RT}$ , 4 h, 80%.

*Synthese unter Verwendung von (2*S*,3*S*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**5**)*. Der Halbester **5** sollte als nächstes mit L-Tyrosin gekoppelt werden (Schema 2). Der kommerziell erhältliche L-Tyrosin-benzylester (**6**) erfüllte diese Forderung und liess sich ohne Probleme mittels klassischer DCC/HOBT-Kopplung mit dem Halbester **5** zum Amid **7** verbinden, welches nach Hydrogenolyse **8** ergab (DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol).

Der entscheidende Teil des Zielmoleküles WF14861 (**1**) schien mit der Verbindung **8** aufgebaut zu sein. Abschliessend war nun noch die Knüpfung der Amid-Bindung mit dem Spermidin durchzuführen, eine Syntheseoperation also, für die man keine Probleme erwarten sollte. Um die nötige Regioselektivität der Amidierung zu gewährleisten, war selbstverständlich hierbei der Einsatz von  $N^1, N^{10}$ -geschützten Spermidin-Derivaten nötig. Untersucht wurden dazu mit  $N^1, N^{10}$ -Di-Phth-spermidin **9**,  $N^1, N^{10}$ -Di-Z-spermidin **10** sowie  $N^1, N^{10}$ -Di-Boc-spermidin **11** drei Derivate, die jeweils nach den publizierten Methoden [4][5] selbst synthetisiert wurden (Phth = Phthaloyl, Z = (Benzyloxy)carbonyl, Boc = (*tert*-Butoxy)carbonyl). In der Tat erwies sich die vielversprechend aussehende Verbindung **8** als synthetische Sackgasse. Mit *keinem* der erwähnten Spermidin-Derivate **9–11** liess sich **8** erfolgreich umsetzen (Schema 2), obwohl die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Reaktionszeiten, Temperaturen) jeweils breit variiert wurden und verschiedene Kopplungsmethoden und -reagenzien (z.B. Säurechlorid-Methode, DCC, *N*-Ethyl-*N'*-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid-hydrochlorid und 2-Chloro-1-methylpyridinium-iodid) zum Einsatz kamen. Eine wirklich befriedigende Erklärung für die Fehlschläge bei der Amid-Kupplung konnte auf Basis der vorliegenden experimentellen Erfahrungen leider nicht gefunden werden.

<sup>2)</sup> Es erscheint an dieser Stelle als angenehme Pflicht, auf die Exzellenz der experimentellen Beschreibungen in diesem Artikel [3] hinzuweisen, die einen sofortigen Erfolg garantieren.

Schema 2

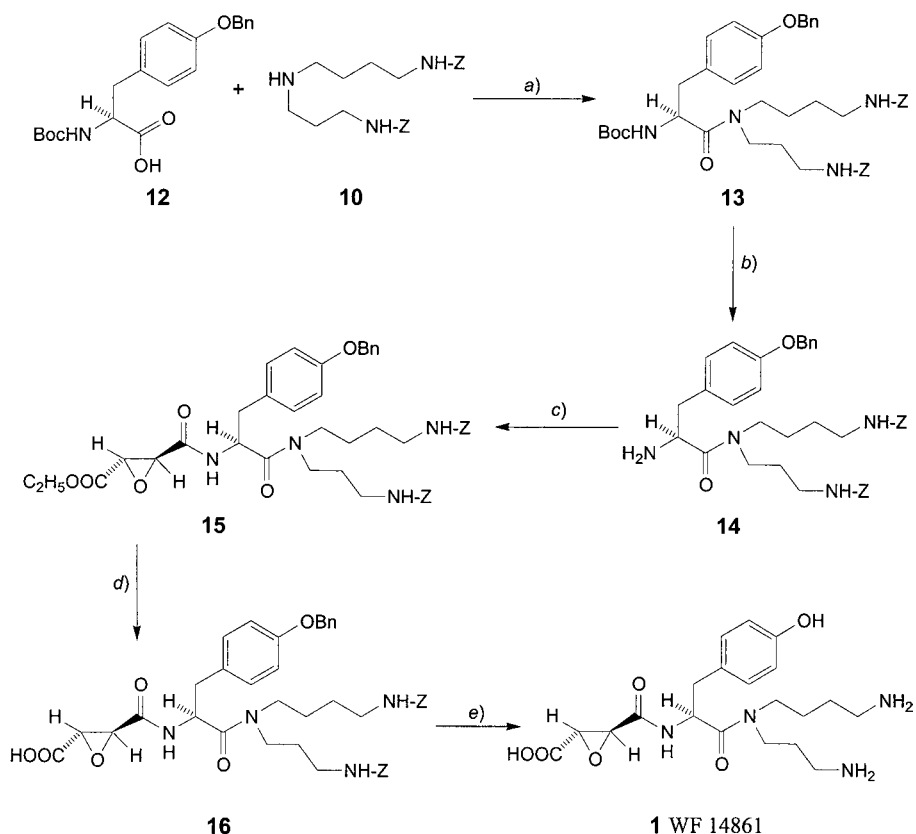


a) DCC, HOBT, AcOEt, RT, 2 h; 82%. b) H<sub>2</sub> (Normaldruck), 10% Pd/C, AcOEt, RT, 2 h; quant.

In einer daraufhin geänderten Synthesestrategie wurde *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>10</sup>-Di-Z-spermidin **10** mit dem Boc- und Benzyl-geschützten Tyrosin-Baustein Boc-Tyr(Bn)-OH (**12**) gekoppelt (Schema 3). Der Umsatz des Tyrosin-Derivates **12** mit **10** gelang dank Verwendung von DCC und HOBT unter den Standardbedingungen und lieferte schnell und problemlos die Verbindung **13** in 80% Ausbeute. Dieser Erfolg wurde selbstverständlich mit dem Nachteil erkauft, dass die nun eingeführte Amid-Bindung zwangsläufig zum Auftreten der Rotamerenproblematik bereits in der ersten Synthesestufe führte. Als Konsequenz davon verlieren die NMR-Spektren ihre im normalerweise reichen strukturanalytischen Informationsgehalt liegende Ästhetik, d.h. das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum weist grösstenteils nur mehr Multipletts auf, die aus der Überlagerung von Signalgruppen unterschiedlicher Rotamere herrühren. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **13** lieferte das freie Amin **14**, welches nun mit dem optisch aktiven Halbester **5** umgesetzt werden musste. Glücklicherweise liess sich auch diese Umsetzung unter den Standardbedingungen erfolgreich bewerkstelligen, so dass mit der daraus resultierenden Verbindung **15** ein vierfach geschütztes WF14861 erhalten werden konnte, bei dem alle stereogenen Zentren definiert und bekannt waren. Als nächstes wurde mittels KOH in EtOH eine Verseifung des Ethylesters erreicht, und die dabei entstehende Verbindung **16** anschliessend einer Hydrogenolyse unterworfen. Vom Endprodukt WF14861 (**1**) war aufgrund der molekularen Struktur ein extrem polares Verhalten zu erwarten, das eine Reinigung mittels herkömmlicher extraktiver Verfahren oder Kieselgel-Chromatographie verbot. Die blosse Abfiltration des Hydrierkatalysators gefolgt vom vollständigen Abzug aller flüchtigen Bestandteile hinterliess so ein Synthese-Endprodukt hinreichender – wenn auch nicht ganz vollständiger – Reinheit, das in den spektroskopischen Daten mit den Literaturwerten

für WF14861 (**1**) übereinstimmte. Ebenso erwies sich das positive Vorzeichen des gemessenen  $[\alpha]_D$ -Wertes für das synthetisierte Produkt in Übereinstimmung mit der Literatur. Der Zahlenwert von  $[\alpha]_D = +21.3$  weicht allerdings deutlich vom Literaturwert von  $+43$  [1] ab. Seine Erklärung findet dieses Verhalten wohl leicht dadurch, dass das synthetisierte Produkt aufgrund der angesprochenen Schwierigkeiten nicht speziell gereinigt werden konnte. Die japanischen Entdecker von WF14861 (**1**) führten demgegenüber eine *zehnfach* wiederholte Chromatographie an einer speziellen stationären Phase durch und konnten so ein Produkt besserer Reinheit mit demzufolge höherem  $[\alpha]_D$ -Wert erhalten.

Schema 3



a) DCC, HOBT, AcOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; 80%. b) CF<sub>3</sub>COOH, Toluol, RT, 1 h; quant. c) **5**, DCC, HOBT, AcOEt, RT, 2 h; 88%. d) KOH, EtOH, RT, 1 h; 91%. e) H<sub>2</sub>, 3,5 bar, 10% Pd/C, RT, 15 h; 90%.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Naturstoff und Syntheseprodukt übereinstimmende Spektren<sup>3)</sup> und auch gleiches Vorzeichen für  $[\alpha]_D$  zeigten. War

<sup>3)</sup> Leider konnten nur die NMR-Spektren verglichen werden, da in [1] lediglich zwei IR-Banden – die mit dem Syntheseprodukt übereinstimmten – erwähnt werden, was für einen seriösen Vergleich zu wenig ist.

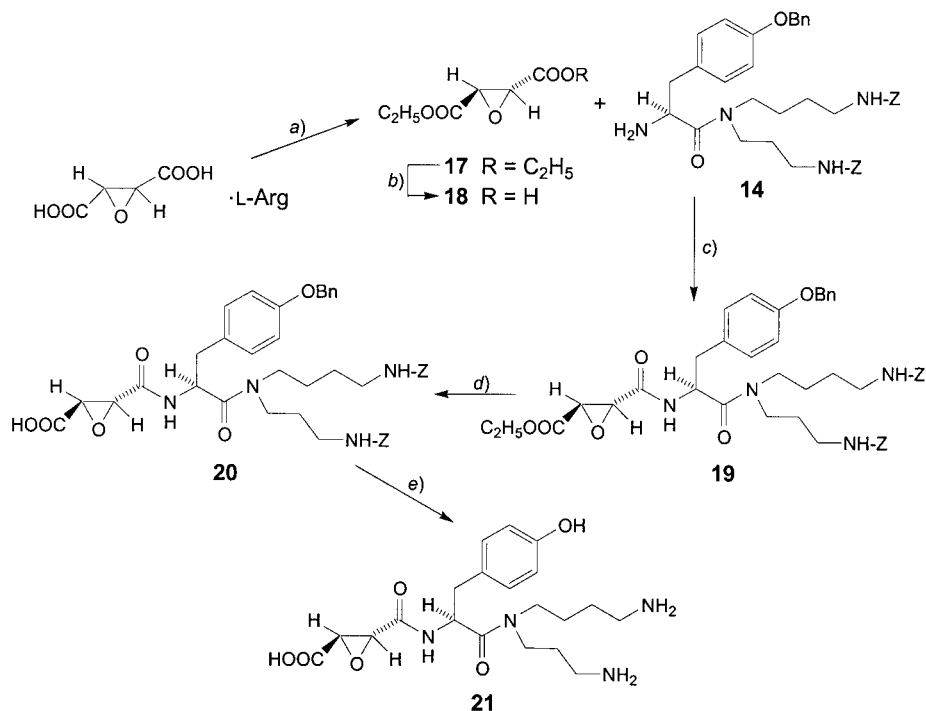
damit also die Konstitution und die absolute Konfiguration von WF14861 (**1**) bewiesen?

Für die Konstitution durfte man dies wohl bejahen, bei der naturgemäss heikleren Frage der absoluten Konfiguration schien jedoch mehr Vorsicht angebracht. Dem fern des Feldes der Polyamin-Chemie Stehenden mag die Aussage ‘Übereinstimmung der NMR-Spektren’ eindeutig erscheinen, unglücklicherweise kommt diesem Ausdruck in der Polyamin-Chemie aber eine wesentlich dehnbarere Interpretation zu, als man dies aus anderen Gebieten der organischen Chemie gewohnt ist. Das Auftreten von Rotameren und die damit einhergehende Problematik wurde schon angesprochen, für die hier wichtige Argumentation ist es aber erforderlich, sich noch einmal vor Augen zu halten, dass es sehr gewagt wäre zu glauben, die als klein zu erwartenden Einflüsse von geänderter absoluter Konfiguration wären signifikant genug, um im unscharfen Polyamin-NMR-Spektrum eindeutig erkannt zu werden. Unter Entlehnung eines Begriffes aus der Optik könnte man sagen, das Auflösungsvermögen des NMR-Spektrums sei im vorliegenden Fall zu klein, um Unterschiede in der absoluten Konfiguration eindeutig erkennen zu können. Die angeführten Übereinstimmungen waren also strenggenommen nur ein Hinweis auf die absolute Konfiguration, keinesfalls aber ein verlässlicher Beweis. Noch immer war es nicht auszuschliessen, dass die *trans*-Epoxybernsteinsäure mit (2*R*,3*R*)-Konfiguration im natürlichen WF14861 (**1**) vorkommt. Um dieses Problem einer eindeutigen Klärung zuzuführen, war es daher unumgänglich, die Synthese unter gezielter Verwendung von (2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**18**) zu wiederholen und dabei nach eindeutigen Unterschieden zum Naturprodukt zu fahnden.

*Synthese unter Verwendung von (2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**18**)*. Die oben erwähnte Racematspaltung von (±)-*trans*-Epoxybernsteinsäure (**2**) mit L-Arginin liess nach Abtrennung der (2*S*,3*S*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure (*Schema 1*) eine Mutterlauge zurück, die demzufolge stark angereichert am Salz aus L-Arginin und (2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure war, welches sich im folgenden als ausreichend optisch rein erwies. Ausgehend von diesem Arginin-Salz, erfolgte die Gewinnung des Halbesters **18** (*Schema 4*) völlig analog (d.h. *via* Diester **17**) zur Vorgehensweise beim anderen Enantiomer **5**. Auf der Stufe dieses (2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylesters (**18**) konnte der *ee*-Wert durch Vergleich der  $[\alpha]_D$ -Werte von **5** und **18** auf *ca.* 66% abgeschätzt werden. In völliger Analogie zur entwickelten und in *Schema 3* gezeigten Vorgehensweise wurde der Aufbau des Diastereoisomers **21** bewerkstelligt (*Schema 4*). Dazu konnte nun der bereits zur Verfügung stehende Baustein **14** mit dem Halbester **18** verknüpft werden, um so (die zu **15** diastereoisomere) Verbindung **19** zu erhalten. Die bereits oben diskutierte zweistufige Abspaltung der Schutzgruppen ergab schliesslich *via* **20** das erwünschte, zu **1** diastereoisomere Produkt **21**.

Wie erwartet ähneln die NMR-Spektren von **21** so sehr jenen von **1**, dass eine Unterscheidung auf dieser Grundlage allein auf tönernen Füßen stünde. Ein gleiches gilt für die IR-Spektren. Ebenso wenig lassen sich die jeweiligen Diastereoisomerenpaare **15/19**, **16/20** sowie **1/21** hinsichtlich ihrer dünnschichtchromatographischen Eigenschaften differenzieren. Um nun doch noch die Frage nach der absoluten Konfiguration von WF14861 (**1**) beantworten zu können, war deshalb das mittels der *Tabelle* veranschaulichte Verhalten der  $[\alpha]_D$ -Werte ein Glücksfall. Die sich (formal)

Schema 4



a) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Rückfluss, 4,5 h; 83%. b) 1.0 Equiv. KOH, EtOH, 0° → RT, 4 h; 75%. c) DCC, HOBT, AcOEt, RT, 5 h; 94%. d) KOH, EtOH, RT, 1 h; 85%. e) H<sub>2</sub>, 3,5 bar, 10% Pd/C, RT, 15 h; 87%.

vom (+)-(2*S*,3*S*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**5**) ableitenden Substanzen **4**, **7**, **15**, **16** und **1** besitzen *alle*  $[\alpha]_D$ -Werte mit *positiven* Vorzeichen, während ihre diastereoisomeren Pendanten **19**, **20** und **21**, welche sich vom (-)-(2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**18**) ableiten, demgegenüber ebenso *ausnahmslos* ein *negatives* Vorzeichen aufweisen. Daraus lässt sich unschwer ablesen, dass beim Einfluss auf die *Richtung* der optischen Drehung eindeutig der *trans*-Epoxybernsteinsäure-Teil über den Tyrosin-Teil dominiert.

Wie erwähnt, besitzt natürliches WF14861 (**1**) einen positiven  $[\alpha]_D$ -Wert, so dass also die Struktur **21** mit ihrem negativen  $[\alpha]_D$ -Wert als Strukturalternative ausscheidet. Es soll nicht verschwiegen werden, dass die Verbindungen **19**, **20** und **21** jeweils wohl nicht ganz diastereoisomerenrein erhalten werden konnten, da die Ausgangsverbindung (-)-(2*R*,3*R*)-*trans*-Epoxybernsteinsäure-monoethylester (**18**) ebenfalls nicht ganz enantiomerenrein vorlag. Der Absolutbetrag der  $[\alpha]_D$ -Werte von **19**–**21** ist deshalb weniger entscheidend für den Gang der Argumentation als ihr *stets* negatives Vorzeichen, welches schliesslich zum Ausschluss von Struktur **21** für WF14861 führte.

**Zusammenfassung.** – Um sowohl die Konstitution des von *Otsuka* und Mitarbeitern entdeckten Pilzmetaboliten WF14861 (**1**) zu bestätigen als auch dessen absolute

Table 1. Vorzeichen-Trend des  $[\alpha]_D$ -Wertes der korrespondierenden Diastereoisomeren- bzw. Enantiomerenpaare (für Konzentrationen und Lösungsmittelangaben siehe Exper. Teil)

Verbindungen, die sich von der (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <i>trans</i> -Epoxybernsteinsäure ableiten		Verbindungen, die sich von der (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <i>trans</i> -Epoxybernsteinsäure ableiten	
Substanznummer	$[\alpha]_D$	Substanznummer	$[\alpha]_D$
<b>4</b>	+ 92,3	<b>17</b>	– 47,7
<b>5</b>	+ 103,4	<b>18</b>	– 68,4
<b>7</b>	+ 32,4		
<b>15</b>	+ 18,5	<b>19</b>	– 8,0
<b>16</b>	+ 29,3	<b>20</b>	– 10,4
<b>1</b> (WF14861)	+ 21,3 ([1]: + 43 [1])	<b>21</b>	– 12,1

Konfiguration aufzuklären, wurden zwei Synthesen durchgeführt, die zu den als Strukturalternativen in Frage stehenden Diastereoisomeren **1** und **21** als Produkte führten, d.h. die Konfiguration an den beiden Chiralitätszentren der *trans*-Epoxybernsteinsäure (**2**) wurde variiert. Im Unterschied dazu wurde dagegen von Anfang an die (*S*)-Konfiguration am Tyrosin-Rest des Moleküles als bewiesen erachtet. Ein Vergleich der Spektren und besonders der  $[\alpha]_D$ -Werte gestattete es schliesslich, die Struktur **21** für WF14861 auszuschliessen, so dass als Struktur für das Naturprodukt die in *Schema 3* angegebene Formel **1** mit explizit ausgewiesener absoluter Konfiguration als gesichert gelten kann.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für verschiedene Messungen und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Verwendete Geräte und Reagenzien: s. [6]. TSP = Natrium-[3-(trimethylsilyl)(D<sub>4</sub>)propanoat. (±)-*trans*-Oxiran-2,3-dicarbonsäure (**2**). Synthetisiert nach [2]. IR (KBr): 3600–2200(br.), 1713s, 1422s, 1247s, 1092m, 890s, 757m, 689w, 650m, 522m. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O; TSP als int. Standard): 3,77 (s, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O; TSP als int. Standard): 175,32 (s); 57,03 (d).

(+)-(2*S*,3*S*)-*trans*-Oxiran-2,3-dicarbonsäure-diethylester (**4**). Synthetisiert nach [3].  $[\alpha]_D = +92,3$  (*c* = 1,55, EtOH). IR: 2980m, 2940w, 2900w, 2860w, 1740s, 1465m, 1455m, 1390m, 1370s, 1330s, 1310s, 1300s, 1270s, 1250s, 1185s, 1195m, 1025s, 960w, 900m, 860w, 840w, 640w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4,32–4,20 (*m*, 4 H); 3,66 (*s*, 2 H); 1,32 (*t*, *J* = 7,1, 6 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 166,6 (*s*); 62,1 (*t*); 51,9 (*d*); 13,8 (*q*). CI-MS: 224 (10, [*M* + 2 NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 206 (100, [*M* + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). EI-MS: 143 (7, [*M* – OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 115 (100, [*M* – CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-*trans*-Oxiran-2,3-dicarbonsäure-monoethylester (**5**). Synthetisiert nach [3].  $[\alpha]_D = +103,4$  (*c* = 1,45, EtOH). IR: 3600–2400(br.), 3020w, 2980m, 2940w, 2900w, 1740s, 1460m, 1440m, 1400m, 1370m, 1310–1190 (br.), 1090m, 1020m, 900m, 875w, 845w, 650w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,94 (br. *s*, 1 H); 4,28 (*dq*, *J* = 1,8, 7,2, 2 H); 3,72 (*s*, 2 H); 1,33 (*t*, *J* = 7,1, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171,8 (*s*); 166,4 (*s*); 62,4 (*t*); 51,4 (*d*); 51,3 (*d*); 13,89 (*q*). CI-MS (Isobutan): 161 ([*M* + H]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoyl-oxiran-2-carbonsäure-ethylester (**7**). Eine Lsg. von 0,50 g (3,12 mmol) **5** in 20 ml AcOEt wird erst mit 0,42 g (3,12 mmol) HOBT und dann mit einer Lsg. von 0,644 g (3,12 mmol) DCC in 10 ml AcOEt versetzt. Nach 5 min wird eine Suspension von 0,847 g (3,12 mmol) L-Tyrosin-benzylester (**6**) in 20 ml AcOEt zugegeben und bei RT 2 h gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1) ergibt 1,06 g (82%) **7**. Farbloses Öl.  $[\alpha]_D = +32,4$  (*c* = 1,15, EtOH). IR: 3590w, 3400s, 2980w, 2940w, 2850w, 1740s, 1690s, 1610m, 1595w, 1510s, 1440m, 1380w, 1370w, 1350w, 1310m, 1260m, 1170s, 1125m, 1100m, 1020m, 905s, 840w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,40–7,31 (*m*, 5 H); 6,80 (*d*, *J* = 8,6, 2 H); 6,68 (*d*, *J* = 8,6,



2 H); 6,49 (*d*, *J* = 8,0, 1 H); 5,65 (br., 1 H); 5,24–5,13 (*q*-artiges *m*, 2 H); 4,86–4,79 (*m*, 1 H); 4,27–4,20 (*m*, 2 H); 3,63 (*d*, *J* = 1,9, 1 H); 3,21 (*d*, *J* = 1,9, 1 H); 3,12 (*dd*, *J* = 14,1, 5,9, 1 H); 2,96 (*dd*, *J* = 14,1, 6,3, 1 H); 1,26 (*t*, *J* = 7,1, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 170,6 (*s*); 166,4 (*s*); 165,6 (*s*); 155,1 (*s*); 134,8 (*s*); 130,2 (*d*); 128,6 (*3d*); 126,8 (*s*); 115,5 (*d*); 67,5 (*t*); 62,2 (*t*); 53,6 (*d*); 52,8 (*d*); 52,6 (*d*); 36,7 (*t*); 13,9 (*q*). ESI-MS: 436 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-[[*(1S)*-1-Carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure-ethylester (**8**). In 30 ml AcOEt werden 0,49 g (1,19 mmol) **7** gelöst und mit 90 mg 10% Pd/C versetzt. Die Mischung wird unter H<sub>2</sub> (1 atm) bei RT 2 h gerührt, der Katalysator über *Celite* abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 0,38 g (quant.) **8**. Gelbliches Öl. IR (KBr): 3443*s*, 2933*m*, 1733*s*, 1645*s*, 1540*s*, 1518*s*, 1416*m*, 1375*w*, 1309*s*, 1251*s*, 1182*s*, 1092*m*, 1024*s*, 898*m*, 828*m*. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 13,0 (br., 1 H); 9,20 (br., 1 H); 8,65 (*d*, *J* = 8,2, 1 H); 7,06 (*d*, *J* = 8,9, 2 H); 6,75 (*d*, *J* = 8,9, 2 H); 4,52–4,44 (*m*, 1 H); 4,30–4,20 (*q*-artiges *m*, 2 H); 3,73 (*d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,52 (*d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,04 (*dd*, *J* = 13,9, 4,9, 1 H); 2,86 (*dd*, *J* = 14,8, 8,1, 1 H); 1,24 (*t*, *J* = 7,1, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 172,3 (*s*); 166,9 (*s*); 164,8 (*s*); 156,0 (*s*); 130,0 (*d*); 127,1 (*s*); 114,9 (*d*); 61,5 (*t*); 53,7 (*d*); 52,6 (*d*); 51,2 (*d*); 35,8 (*t*); 13,8 (*q*).

(+)-4-[[3-[[*(Benzyl*oxy)carbonyl]amino]propyl]((2*S*)-3-[[4-*(benzyl*oxy)phenyl]-2-[[*(tert*-butoxy)carbonyl]amino]propanoyl]amino]butyl]carbaminsäure-benzylester (**13**). Eine Lsg. von 0,5 g (1,35 mmol) Boc-Tyr(Bn)-OH (**12**) in 20 ml AcOEt wird zuerst mit 0,182 g (1,35 mmol) HOBt und dann mit 0,278 g (1,35 mmol) DCC in 5 ml AcOEt versetzt. Nach 5 min werden 0,56 g (1,35 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>10</sup>-Di-*Z*-spermidin **10** in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und bei RT 2 h gerührt. Nach Abfiltration des ausgefallenen Niederschlages (Dicyclohexylharnstoff) wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1): 0,83 g (80%) **13**. Farbloses Öl. [*α*]<sub>D</sub> = +5,30 (*c* = 0,95, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3420*m*, 3380 (br.), 3000*w*, 2940*m*, 2860*w*, 1710*s*, 1630*s*, 1510*s*, 1455*m*, 1390*w*, 1370*w*, 1170*m*, 1135*w*, 1110*w*, 1080*w*, 1015*w*, 860*w*, 695*w*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,42–7,25 (*m*, 15 H); 7,11–7,02 (*m*, 2 H); 6,90–6,88 (*m*, 2 H); 5,65 (br. *t*, 1 H); 5,36 (br. *t*, 1 H); 5,30–5,20 (*m*, 1 H); 5,15–5,03 (*m*, 4 H); 5,02–4,95 (*m*, 2 H); 4,78–4,60 (*m*, 1 H); 3,52–3,32 (*m*, 1 H); 3,23–2,75 (*m*, 9 H); 1,63–1,50 (*m*, 2 H); 1,49–1,22 (*m*, 13 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 172,4 (*s*); 157,7 (*s*); 156,4 (*s*); 155,0 (*s*); 136,9 (*s*); 136,7 (*s*); 136,6 (*s*); 130,3 (*d*); 128,7 (*s*); 128,4 (*d*); 128,3 (*d*); 127,9 (*d*); 127,3 (*d*); 114,9 (*d*); 79,9 (*s*); 69,9 (*t*); 66,5 (*t*); 66,5 (*t*); 51,6 (*d*); 51,4 (*d*); 46,8 (*t*); 45,6 (*t*); 44,7 (*t*); 42,8 (*t*); 40,6 (*t*); 40,0 (*t*); 39,3 (*t*); 37,5 (*t*); 33,9 (*t*); 28,2 (*q*); 26,7 (*t*); 25,5 (*t*); 24,8 (*t*<sup>4</sup>). ESI-MS: 789 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(+)-4-[(2*S*)-2-Amino-3-[[4-*(benzyl*oxy)phenyl]propanoyl]3-[[*(benzyl*oxy)carbonyl]amino]propyl]amino]butyl]carbaminsäure-benzylester (**14**). In 11 ml Toluol werden 0,673 g (0,88 mmol) **13** gelöst und bei RT mit 3 ml CF<sub>3</sub>COOH versetzt. Nach 1 h wird in wässr. NaCl-Lsg. aufgenommen, mit wässr. 2*N* NaOH basisch gestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Waschen mit wässr. NaCl-Lsg. wird das Lsgm. abgezogen: 0,59 g (quant.) **14**. Farbloses Öl. [*α*]<sub>D</sub> = +23,9 (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub><sup>5</sup>). IR: 3450*m*, 3370 (br.), 3060*w*, 3000*m*, 2940*m*, 2860*w*, 1720*s*, 1630*s*, 1610*m*, 1580*w*, 1510*s*, 1450*s*, 1380*w*, 1240*s*, 1175*m*, 1135*m*, 1080*w*, 1020*m*, 910*w*, 860*w*, 820*w*, 690*m*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,41–7,25 (*m*, 15 H); 7,10–7,02 (*m*, 2 H); 6,90–6,83 (*m*, 2 H); 5,72 (br. *t*, 1 H); 5,50 (br. *t*, 1 H); 5,12–5,05 (*m*, 4 H); 5,02–4,98 (*m*, 2 H); 4,80–4,70 (1 H); 3,50–3,38 (*m*, 1 H); 3,28–2,88 (*m*, 8 H); 2,68 (*dd*, *J* = 13,3, 6,8, 1 H); 2,35 (br. *s*, 2 H); 1,70–1,52 (*m*, 2 H); 1,50–1,30 (*m*, 4 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 174,1 (*s*); 157,6 (*s*); 156,4 (*s*); 136,9 (*s*); 136,8 (*s*); 136,4 (*s*); 130,2 (*d*); 129,9 (*s*); 128,4 (*d*); 128,3 (*d*); 127,0 (*d*); 127,8 (*d*); 127,3 (*d*); 115,0 (*d*); 69,9 (*t*); 66,6 (*t*); 66,4 (*t*); 53,2 (*d*); 46,8 (*t*); 42,9 (*t*); 42,1 (*t*); 40,3 (*t*); 40,2 (*t*); 38,1 (*t*); 38,0 (*t*); 29,1 (*t*); 27,6 (*t*); 27,2 (*t*); 26,1 (*t*); 24,4 (*t*). ESI-MS: 689 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-[[*(1S)*-1-[[4-[[*(Benzyl*oxy)carbonyl]amino]butyl]3-[[*(benzyl*oxy)carbonyl]amino]propyl]carbamoyl]-2'-[[4-*(benzyl*oxy)phenyl]ethyl]carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure-ethylester (**15**). In 5 ml AcOEt werden 110 mg (0,69 mmol) **5** vorgelegt und mit 93 mg (0,69 mmol) HOBt sowie einer Lsg. von 142 mg (0,69 mmol) DCC in 5 ml AcOEt versetzt. Nach ca. 10 min wird eine Lsg. von 0,45 g (0,69 mmol) **14** in 10 ml AcOEt zugegeben. Nach 2 h wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das eingedampfte Filtrat chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1): 0,49 g (88%) **15**. Farbloses Harz. [*α*]<sub>D</sub> = +18,5 (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3450*m*, 3390*m*, 3060*w*, 3020*w*, 3000*m*, 2940*m*, 2860*w*, 1710*s*, 1640*s*, 1580*w*, 1510*s*, 1500*m*, 1370*w*, 1300*m*, 1230*s*, 1175*w*, 1135*w*, 1110*w*, 1080*w*, 1020*m*, 900*w*, 690*m*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,41–7,25 (*m*, 15 H); 7,06–7,00 (*t*-artig *m*, 2 H); 6,90–6,78 (*m*, 3 H); 5,50 (br. *m*, 1 H); 5,12–5,09 (*m*, 4 H); 5,02–4,95 (*m*, 3 H); 4,28–4,17 (*m*, 2 H); 3,59 (*d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,49–3,43 (*m*, 1 H); 3,27–3,23 (*2d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,23–2,77 (*m*, 10 H); 1,67–1,52 (*m*, 2 H);

<sup>4</sup>) Aufgrund der im *Allgem. Teil* wiederholt angesprochenen Rotamerenproblematik bei dieser und den nachfolgend beschriebenen Verbindungen kommt es leider zu einer Signalvervielfachung und auch -überlagerung, so dass die Anzahl beobachteter Signale nicht mehr mit der Anzahl der C-Atome übereinstimmt.

<sup>5</sup>) Das CHCl<sub>3</sub> wurde zur Entfernung von Säure-Spuren vorher über basisches Alox filtriert.

1,50–1,33 (*m*, 4 H); 1,28 (*t*, *J* = 7,1, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 170,9 (*s*); 170,3 (*s*); 166,4 (*s*); 165,0 (*s*); 157,0 (*s*); 156,6 (*s*); 136,8 (*s*); 136,6 (*s*); 130,3 (*d*); 128,4 (*d*); 128,4 (*d*); 128,0 (*d*); 127,3 (*d*); 115,0 (*d*); 69,9 (*t*); 66,5 (*t*); 62,1 (*t*); 53,6 (*d*); 52,7 (*d*); 50,0 (*d*); 49,9 (*d*); 47,2 (*t*); 45,8 (*t*); 43,4 (*t*); 38,8 (*t*); 38,1 (*t*); 28,8 (*t*); 27,2 (*t*); 26,9 (*t*); 25,6 (*t*); 24,4 (*t*); 13,9 (*q*). ESI-MS: 831 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*)-1-[[4-[(Benzyloxy)carbonyl]amino]butyl]3-[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]-carbamoyl-2'-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]carbamoyloxiran-2-carbonsäure (**16**). Eine Lsg. von 0,179 g (0,22 mmol) **15** in 8 ml EtOH wird mit 19 mg (0,33 mmol) festem KOH versetzt und 1 h bei RT gerührt. Mit wässr. In HCl wird angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Abdampfen erhält man 0,16 g (91%) **16**. Farbloser Schaum. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +29,3 (*c* = 0,77, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3500–2700 (br.), 3440*m*, 3300*m*, 3060*w*, 3020*w*, 3000*w*, 2940*m*, 2860*w*, 1710*s*, 1630*s*, 1610*s*, 1510*s*, 1500*m*, 1380*w*, 1230*s*, 1170*w*, 1135*m*, 1080*w*, 1020*m*, 895*m*, 690*w*. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 373K): 8,20 (*m*, 1 H); 7,45–7,25 (*m*, 15 H); 7,15 (*d*-artiges *m*, 2 H); 6,90 (*d*-artiges *m*, 2 H); 6,75 (br., 2 H); 5,08–5,00 (*m*, 6 H); 4,95–4,85 (*q*-artiges *m*, 1 H); 3,65 (*d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,40 (*d*, *J* = 1,8, 1 H); 3,40–2,78 (*m*, 10 H); 1,70–1,55 (*m*, 2 H); 1,50–1,30 (*m*, 4 H). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 373K): 169,8 (*s*); 167,7 (*s*); 164,3 (*s*); 157,0 (*s*); 155,6 (*s*); 136,9 (*d*); 129,7 (*d*); 128,8 (*s*); 127,7 (*d*); 127,0 (*d*); 126,0 (*d*); 126,9 (*d*); 114,5 (*d*); 69,2 (*t*); 64,8 (*t*); 52,2 (*d*); 51,1 (*d*); 49,8 (*d*); 49,4 (*t*); 47,2 (*t*); 46,3 (*t*); 44,8 (*t*); 44,2 (*t*); 42,9 (*t*); 41,4 (*t*); 37,8 (*t*); 37,2 (*t*); 37,0 (*t*); 32,8 (*t*); 28,3 (*t*); 26,3 (*t*); 25,3 (*t*); 24,9 (*t*); 23,8 (*t*). ESI-MS: 803 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(+)-(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*)-1-[(4-Aminobutyl)(3-aminopropyl)carbamoyl]-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoyloxiran-2-carbonsäure (= *WF14861*; **1**). In einer Parr-Hydrierapparatur wird eine Mischung aus 100 mg (1,41 mmol) **16** und 50 mg 10% Pd/C in 100 ml EtOH unter 3,5 bar H<sub>2</sub>-Druck 15 h bei RT geschüttelt. Der Katalysator wird über *Celite* abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 54 mg (90%) **1**. Lackartiger Feststoff. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +21,3 (*c* = 0,52, MeOH). IR (KBr): 3700–2300 (br.), 2929*m*, 1629*s*, 1515*m*, 1452*m*, 1384*m*, 1239*m*, 1172*w*, 1104*w*, 1020*w*, 898*w*, 838*w*, 756*w*, 654*w*. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,07 (*d*, *J* = 8,2, 2 H); 6,78–6,68 (*m*, 2 H); 4,95 (*m*, 1 H); 3,50 (br. *s*, 1 H); 3,48–2,78 (*m*, 11 H); 1,95–1,80 (*m*, 2 H); 1,65–1,25 (*m*, 4 H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 174,2 (*s*); 169,8 (*s*); 158,0 (*s*); 131,7 (*d*); 128,5 (*s*); 116,7 (*d*); 55,9 (*d*); 54,1 (*d*); 52,7 (*d*); 52,3 (*d*); 48,6 (*t*); 46,2 (*t*); 44,3 (*t*); 40,5 (*t*); 39,3 (*t*); 38,9 (*t*); 38,2 (*t*); 28,2 (*t*); 26,9 (*t*); 26,2 (*t*); 25,9 (*t*).

(-)-(2*R*,3*R*)-trans-Oxiran-2,3-dicarbonsäure-monoethylester (**18**). Das bei der Racematspaltung nach [3] in der Mutterlauge zurückbleibendes (-)-(2*R*,3*R*)-trans-Oxiran-2,3-dicarbonsäure-L-Arginin-Salz (vgl. Synthese von **4**) wird durch Eindampfen isoliert und analog **4** → **5** zu **18** umgesetzt. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –68,4 (*c* = 1,10, EtOH)<sup>6</sup>. Spektrale Daten: s. **5**.

(-)-(2*R*,3*R*)-3-[(1*S*)-1-[[4-[(Benzyloxy)carbonyl]amino]butyl]3-[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]carbamoyl-2'-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]carbamoyloxiran-2-carbonsäure-ethylester (**19**). Wie für **15** beschrieben, mit 80 mg (0,50 mmol) **18** in 10 ml AcOEt 68 mg (0,5 mmol) HOBT, 103 mg (0,50 mmol) DCC in 5 ml AcOEt und 333 mg (0,5 mmol) **14** in 5 ml AcOEt (5 h); 0,34 g (94%) **19**. Öl. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –8,0 (*c* = 1,15, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3450*m*, 3400*m*, 3080*w*, 3060*w*, 3000*m*, 2940*m*, 2860*w*, 1715*s*, 1635*s*, 1580*w*, 1510*s*, 1450*s*, 1370*m*, 1240*s*, 1175*m*, 1135*m*, 1090*m*, 1020*s*, 900*m*, 860*w*, 830*w*, 690*m*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,41–7,26 (*m*, 15 H); 7,08–7,00 (*t*-artiges *m*, 2 H); 6,88–6,78 (*m*, 3 H); 5,49 (br., 1 H); 5,12–5,03 (*m*, 4 H); 5,01–4,93 (*m*, 4 H); 4,30–4,19 (*m*, 2 H); 3,70–3,60 (*m*, 1 H); 3,53–3,40 (*m*, 2 H); 3,25–2,75 (*m*, 9 H); 1,65–1,50 (*m*, 2 H); 1,48–1,25 (*m*, 4 H); 1,28 (*t*, *J* = 8,0, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171,0 (*s*); 170,6 (*s*); 166,4 (*s*); 165,2 (*s*); 165,2 (*s*); 157,9 (*s*); 156,4 (*s*); 136,8 (*s*); 136,6 (*s*); 130,3 (*d*); 128,4 (*d*); 127,9 (*d*); 127,3 (*d*); 115,1 (*d*); 69,9 (*t*); 66,5 (*t*); 62,1 (*t*); 53,6 (*d*); 52,6 (*d*); 45,0 (*d*); 49,8 (*d*); 46,9 (*t*); 45,6 (*t*); 44,3 (*t*); 43,2 (*t*); 40,0 (*t*); 38,7 (*t*); 37,8 (*t*); 33,8 (*t*); 28,8 (*t*); 27,8 (*t*); 27,5 (*t*); 27,2 (*t*); 25,8 (*t*); 24,7 (*t*); 24,4 (*t*); 13,9 (*q*). ESI-MS: 831 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

(-)-(2*R*,3*R*)-3-[(1*S*)-1-[[4-[(Benzyloxy)carbonyl]amino]butyl]3-[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]carbamoyl-2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]carbamoyloxiran-2-carbonsäure (**20**). Wie für **16** beschrieben, mit 0,34 g (0,42 mmol) **19**, 10 ml EtOH und 35 mg (0,63 mmol) KOH: 0,28 g (85%) **20**. Farbloser Schaum. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –10,4 (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub>). IR: 3500–2500 (br.), 3450*m*, 3400*m*, 3060*w*, 3040*w*, 3000*m*, 2940*m*, 2860*w*, 1715*s*, 1635*s*, 1580*w*, 1510*s*, 1450*s*, 1380*w*, 1350*w*, 1240*s*, 1175*w*, 1135*w*, 1110*w*, 1080*w*, 1020*w*, 900*w*, 860*w*, 830*w*, 690*m*. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,50 (br., 1 H); 7,40–7,25 (*m*, 15 H); 7,10–6,98 (*t*-artiges *m*, 2 H); 6,90–6,80 (*t*-artiges *m*, 2 H); 5,60 (br, 1 H); 5,45 (br., 1 H); 5,25–5,03 (*m*, 5 H); 5,00–4,93 (*m*, 2 H); 3,75–3,65 (*m*, 1 H); 3,50–3,32 (*m*, 1 H); 3,20–2,75 (*m*, 10 H); 1,65–1,50 (*m*, 2 H); 1,45–1,20 (*m*, 4 H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 171,6 (*s*); 169,4 (*s*); 165,8 (*s*); 157,9 (*s*); 156,6 (*s*); 136,8 (*s*); 130,3 (*d*); 128,4 (*d*); 128,0 (*d*); 127,8 (*d*); 127,4 (*d*); 115,1 (*d*); 69,9 (*t*); 66,6 (*t*); 53,5 (*d*); 52,3 (*d*); 50,2 (*d*); 47,5 (*t*); 45,0 (*t*); 43,4 (*t*); 40,0 (*t*); 38,5 (*t*); 37,9 (*t*); 29,1 (*t*); 27,8 (*t*); 26,9 (*t*); 25,9 (*t*). ESI-MS: 803 ([*M* + Na]<sup>+</sup>).

<sup>6</sup>) Bezüglich der Enantiomerenreinheit, vgl. *Allgem. Teil*.

(-)-(2R,3R)-3-[[[(1S)-[4-Aminobutyl](3-aminopropyl)carbamoyl]-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamoyl]-oxiran-2-carbonsäure (**21**). Wie für **1** beschrieben, mit 0,115 g (0,15 mmol) **20**, 100 mg 10% Pd/C und 100 ml EtOH: 55 mg (87%) **21**. Farbloser Lack.  $[\alpha]_D = -12,1$  ( $c = 0,55$ , MeOH). IR (KBr): 3500–2500 (br.), 2928s, 2851w, 1627s, 1515m, 1449m, 1382w, 1311w, 1229m, 1104w, 1088w, 893w, 838w, 641w.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,07 (d,  $J = 8,1$ , 2 H); 6,75 (d,  $J = 8,2$ , 2 H); 5,00–4,90 (m, 1 H); 3,55–2,80 (m, 12 H); 1,65–1,50 (m, 2 H); 1,45–1,20 (m, 4 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 175,4 (s); 174,3 (s); 169,6 (s); 160,0 (s); 158,0 (s); 131,7 (d); 128,5 (s); 116,7 (s); 55,3 (d); 54,0 (d); 52,6 (d); 48,8 (t); 48,5 (t); 44,2 (t); 40,4 (t); 38,7 (t); 38,2 (t); 26,8 (t); 26,1 (t); 25,8 (t).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Otsuka, Y. Muramatsu, T. Higaki, T. Nakanishi, S. Takase, H. Hatanaka, M. Okamoto, M. Hino, S. Hashimoto, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 536.
- [2] G. B. Payne, P. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 54.
- [3] M. Tamai, C. Yokoo, M. Murata, K. Oguma, K. Sota, E. Sato, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1098.
- [4] W. Hu, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 548.
- [5] M. K.-H. Doll, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 541.
- [6] R. Detterbeck, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1742.

Eingegangen am 7. Juni 2002