

nun der Singulettzustand die stabilere Spezies (mit dem kleinen 3-21G-Basisatz liegen die relativen Stabilitäten ebenfalls nahe beieinander, jedoch werden **2T** stabiler als **2S** und dieses weniger stabil als **1T** berechnet).

Zwar ist das verwendete Niveau nicht ausreichend, um quantitative Aussagen über die Singulett/Triplett-Energiedifferenz zu machen (auf gleichem Niveau ist der 3B_1 -Zustand in Methylen um $13.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als der 1A_1 -Zustand, während die experimentelle Energiedifferenz 9 kcal mol^{-1} beträgt^[6]), doch die Tendenz, daß Singulett- und Triplettzustand von **2** energetisch nahe beieinander liegen, ist sicherlich korrekt. Für Ethylen beispielsweise ist der Triplettzustand nur noch um $3 \pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als der Singulettzustand^[7]. Zudem wird der Ringspannungseffekt auf den Carbenwinkel den Triplett stärker als den Singulettzustand destabilisieren, da Triplettcarbene üblicherweise Bindungswinkel um 130° aufweisen^[8], in **2T** dieser Winkel jedoch nur 101.7° beträgt. Unsere Rechnungen weisen **2S** auch als geringfügig stabiler als **1S** aus, was mit dem experimentellen Befund der reversiblen Umlagerung von **1** \rightleftharpoons **2** in Einklang ist.

Nach welchem Mechanismus läuft diese Umlagerung ab? Zwei Möglichkeiten sind denkbar: entweder eine [1,2]-H-Verschiebung oder eine C-C-Gerüstumlagerung (Abb. 4). Für bei-

Mechanismus dieser Umlagerung verläuft über eine C-C-Gerüstverschiebung mit relativ niedriger Aktivierungsbarriere.

Eingegangen am 13. Oktober 1993 [Z 6413]

- [1] P. E. Eaton, K.-L. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5285; M. Jones, Jr., N. Chen, *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 305; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6969. Allgemeine Übersicht über die Cubanchemie siehe: P. E. Eaton, *Angew. Chem. 1992*, *104*, 1447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421.
- [2] P. E. Eaton, R. B. Appell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4055.
- [3] P. E. Eaton, A. J. White, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1321.
- [4] Die Geometrieeoptimierungen wurden unter Verwendung analytischer Gradienten und des 3-21G-Basisatzes [8] durchgeführt. Um dem potentiellen Diradikalcharakter der Singulettwellenfunktionen Rechnung zu tragen, wurden diese durch eine Multikonfigurations-SCF-Rechnung vom CASSCF-Typ [9] bestimmt. Dabei wurden die zwei für das Diradikal relevanten Molekülorbitale als aktiv gewählt. Die Besetzung dieser zwei Orbitale mit zwei Elektronen führt zu maximal drei Konfigurationen in der CASSCF-Rechnung. Die Berechnung der Triplettzustände erfolgte in der ROHF-Näherung. Auf den so optimierten Geometrien wurden anschließend Energieberechnungen mit einem DZP-Basisatz (Polarisationsfunktionen nur an Kohlenstoffatomen) [10] in den gleichen Näherungen durchgeführt. Weitergehende, genauere Rechnungen waren wegen der Größe und geringen Symmetrie der Moleküle nicht möglich, doch sollten qualitative Trends richtig wiedergegeben werden. Es wurden die Programmpakete GAMESS [11], GAUSSIAN-92 [12] und MOLCAS-2 [13] eingesetzt.
- [5] Für eine allgemeine Diskussion von Carbenen und deren theoretischer Beschreibung siehe: J. F. Liebman, J. Simons in *Molecular Structure and Energies* (Hrsg.: J. F. Liebman, A. Greenberg), VCH, Deerfield Beach, **1986**.
- [6] D. G. Leopold, K. K. Murray, W. C. Lineberger, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 1048; D. G. Leopold, K. K. Murray, A. E. S. Miller, *ibid.* **1985**, *83*, 4849.
- [7] S. Khodabandeh, E. A. Carter, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4360.
- [8] J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
- [9] Siehe beispielsweise B. O. Roos, *Lect. Notes Quantum Chem. Lect. Notes Chem.* **1992**, *58*.
- [10] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571.
- [11] M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, J. H. Jensen, S. Koseki, M. S. Gordon, K. A. Nguyen, T. L. Windus, S. T. Elbert, *QCPE Bull.* **1990**, *10*, 52.
- [12] M. J. Frisch, G. W. Tuck, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. DeFrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, J. A. Pople, *Gaussian 92, Rev. A*; Gaussian Inc. Pittsburgh, PA, 1992.
- [13] K. Andersson, M. R. A. Blomberg, M. P. Fülscher, V. Kellö, R. Lindh, P.-A. Malmqvist, J. Noga, J. Olsen, B. O. Roos, A. J. Sadlej, P. E. M. Siegbahn, M. Urban, P.-O. Widmark, MOLCAS, Version 2, University of Lund, Schweden, 1991.

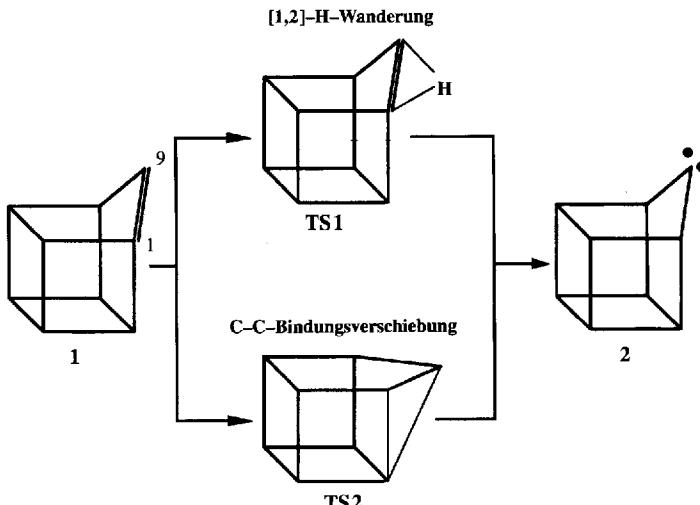


Abb. 4. Mögliche Umlagerungsmechanismen **1** \rightleftharpoons **2**.

de Alternativwege wurden die Sattelpunkte lokalisiert und über die Analyse der Kraftkonstantenmatrix als eindeutige Übergangsstrukturen (ein negativer Eigenwert) charakterisiert. Der mit der [1,2]-H-Wanderung verknüpfte Sattelpunkt **TS1** ist sehr energiereich ($88.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ über **1S**), der der Gerüstumlagerung (**TS2**) im Vergleich deutlich günstiger, ($23.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist auch **TS1** viel energiereicher als **TS2**. Zwar ist nicht ausgeschlossen, daß die quantitativen Energieunterschiede sich auf einem höheren Rechenniveau noch etwas ändern, das qualitative Ergebnis einer deutlich günstigeren C-C-Gerüstverschiebung verglichen mit einer H-Wanderung sollte jedoch bestehen bleiben. Dieses Ergebnis bestätigt die experimentellen Resultate von Eaton und White^[3] für das 9-Phenyl-substituierte Derivat von **1** und **2**.

Aufgrund der extrem gespannten Struktur ist der Doppelbindungscharakter von **1** signifikant vermindert, d. h. **1S** ist nur ein formales Olefin. Durch diese Destabilisierung von **1S** wird das isomere **2S** energetisch ähnlich, was sich in der experimentell beobachteten, reversiblen Umlagerung **1** \rightleftharpoons **2** niederschlägt. Der

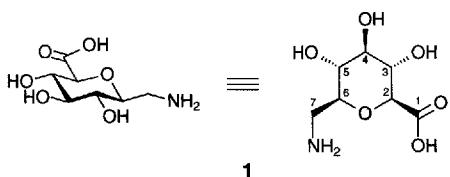
Eine Zuckeraminosäure als neuartiges Peptidmimetikum **

Erich Graf von Roedern und Horst Kessler*

Aminosäuren und Peptidbausteine mit nicht natürlichen Strukturen werden immer häufiger als Bestandteile peptidischer Wirkstoffe eingesetzt, da sich auf diese Weise Pharmakokinetik und metabolische Stabilität beeinflussen lassen^[1]. Wir berichten hier über die einfache Synthese der Zuckeraminosäure H-Gum-OH **1**^[2], ein von der Art her neues Dipeptidoster. Der Einfluß von H-Gum-OH **1** auf die strukturellen und biologischen Eigenschaften von Peptiden wird am Beispiel cyclischer Somatosta-

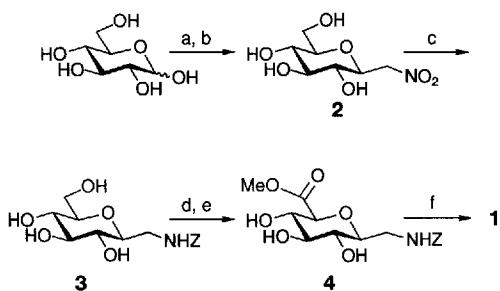
[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dipl.-Ing. E. Graf von Roedern
Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. +089/3209-3210

[**] Wir danken Dr. B. Kutscher und Dr. M. Bernd, Asta Medica AG, Frankfurt am Main, für die Bereitstellung der biologischen Somatostatin-Tests; Prof. Dr. P. W. Schiller, Clinical Research Institute of Montreal, danken wir für die Messung der biologischen Aktivität des Enkephalin-Analogs.



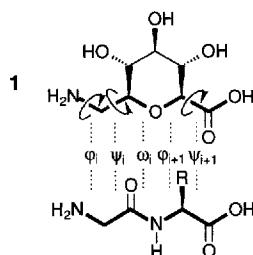
tin-Analoga und eines linearen Enkephalin-Analogons gezeigt. H-Gum-OH 1, das sich in vier Stufen aus Glucose herstellen läßt, weist als herausragendes Strukturmerkmal das starre, pyranoide Grundgerüst des Zuckerrests auf. Dieses schränkt die Konformation von Peptiden mit 1 als Baustein ein. Die freien Hydroxygruppen erhöhen die Hydrophilie der Peptide; werden sie durch unpolare Gruppen geschützt, läßt sich leicht der gegenteilige Effekt erzielen.

Während pyranoide Ringe in therapeutisch relevanten Naturstoffen häufig vorkommen^[3], ist uns dieses Strukturmerkmal innerhalb einer Peptidkette nur in einem einzigen Fall bekannt^[4]. Zwar wurde Glucose bereits als Gerüst für ein nicht-peptidisches Peptidmimetikum verwendet^[5], nicht aber zur Modifizierung eines Peptidrückgrats. Die Synthese (Schema 1) von H-Gum-OH 1 gelingt mit einer Gesamtausbeute von nur 12%.



Schema 1. a) CH_3NO_2 , NaOMe ; b) $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}, \Delta T$; c) H_2 , Pd/C , Z-Cl ($\text{Z} = \text{Benzyl-oxycarbonyl}$); d) O_2 , Pt/C ; e) MeOH , DCC/DMAP (Dicyclohexylcarbodiimid/ N,N -Dimethylaminopyridin); f) NaOH , H_2 , Pd/C .

Da jedoch Glucose sowie die verwendeten Reagenzien sehr preiswert sind, ist die Synthese im großen Maßstab durchführbar. Eine Analyse der $^3J_{\text{H},\text{H}}$ -Kopplungskonstanten^[6] von 1 zeigt, daß der pyranoide Ring in der zuckertypischen ($^4\text{C}_1$ -analogen) all-äquatorialen Sesselkonformation vorliegt. In Schema 2 sind die Rückgratbindungen und Diederwinkel des Dipeptidosters 1 denen eines natürlichen Dipeptids gegenübergestellt. Durch die cyclische Struktur von H-Gum-OH 1 wird



Schema 2. Vergleich der Torsionswinkel von H-Gum-OH 1 mit denen eines Dipeptids (H-Gly-AS-OH) (AS = Aminosäure). Die Pfeile markieren die frei drehbaren Bindungen von 1.

der ω_i -Winkel auf 180° fixiert; dies entspricht einer *trans*-Amidbindung. Der φ_{i+1} -Winkel in 1 ist ebenfalls auf 180° festgelegt, was sehr häufig in natürlichen β -Faltblatt-Strukturen kommt. 1 ist jedoch kein β -Faltblattmimetikum, da es wegen der fehlenden Amidbindung keine Wasserstoffbrücken bilden kann. Um den φ_i -Winkel sowie um die beiden ψ -Winkel ist 1

„frei drehbar“. Das Peptidmimetikum 1 ist demnach in der Lage, zwei benachbarte Aminosäuren mit einer konformativen Einschränkung für ω_i und φ_{i+1} zu ersetzen. Ein Vergleich der „Seitenketten“ von 1 mit denen eines natürlichen Dipeptids zeigt, daß 1 strukturell mit H-Gly-Ser-OH und H-Gly-Thr-OH verwandt ist (Schema 2). Um den Einfluß zu bestimmen, den H-Gum-OH 1 auf die Konformation eines Peptids ausübt, wurde 1 in cyclische Hexapeptide^[7] eingebaut, indem jeweils zwei benachbarte Aminosäuren ersetzt wurden (Tabelle 1)^[8].

Tabelle 1. Hergestellte cyclische Peptide und das Referenzpeptid 8 sowie deren Aktivität als Somatostatin-Analoga.

Verbindung [a]	$\text{IC}_{50}[\mu\text{M}]$ [b]
cyclo(-Gum ¹ -Phe ² -D-Pro ³ -Ala ⁴ -Phe ⁵ -) 5	[c]
cyclo(-Gum ¹ -Tyr ² -D-Trp ³ -Lys ⁴ -Val ⁵ -) 6	0.47
cyclo(-Gum ¹ -Phe ² -D-Trp ³ -Lys ⁴ -Thr ⁵ -) 7	0.15
cyclo(-Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-) 8 [d]	0.002

[a] Aminosäuren der Verbindungen 5, 6 und 7 mit einer bestimmten Positionsnummer werden im Text mit Xxx^N abgekürzt. [b] Inhibitionskonstanten IC_{50} für die Freisetzung von Wachstumshormonen, gemessen an einer aus Mäusehypophysen gewonnenen Zelllinie. [c] Modellpeptid, mit dem kein Aktivitätstest durchgeführt wurde; D-Pro in der ($i+1$)-Stellung induziert besonders stark eine β II'-Schleife. [d] Referenzpeptid zur Aktivitätsbestimmung [9].

Aus 250MHz-ROESY (= Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy) und 500MHz-NOESY-Messungen (NOESY = Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) wurden Protonenabstände bestimmt, die als zusätzliche Energieterme im Kraftfeld bei Moleküldynamik (MD)-Simulationen in Dimethylsulfoxid (DMSO)^[10] mit den Programmen DISCOVER und GROMOS^[11] dienten. In Abbildung 1 ist exemplarisch für die synthetisierten cyclischen Peptide die Struktur von cyclo(-Gum¹-Phe²-D-Trp³-Lys⁴-Thr⁵-) 7 dargestellt.

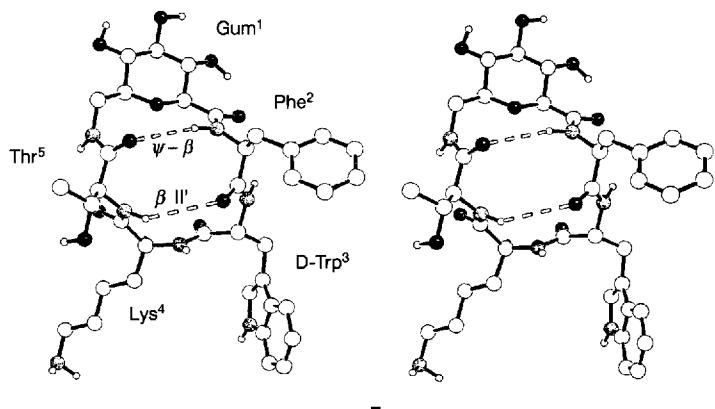


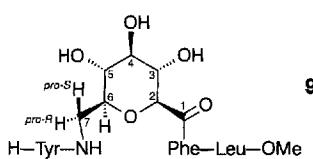
Abb. 1. Stereodarstellung der gemittelten Struktur von 7 (80ps-MD-Simulation); der Übersicht wegen enthält die Zeichnung nur die polaren Wasserstoffatome.

Der Sechsring von Gum¹ liegt auch in den cyclischen Peptiden in der oben beschriebenen Sesselkonformation vor und nimmt die ($i+1$)- und ($i+2$)-Positionen in einer Pseudo- β -Schleife ein. Da Gum¹ durch das Fehlen der Amidbindung nur einen schwachen Wasserstoffbrückenacceptor (Ringsauerstoffatom) und keinen Wasserstoffbrückendonor besitzt, können sich nur zwischen Xxx^2 und Xxx^4 (Tabelle 1) stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen bilden. D- Xxx^3 , das die β II'-Schleife induziert, ist wie üblich in der ($i+1$)-Position zu finden. Wegen einer räumlichen Abstoßung zwischen dem Ringsauerstoffatom von 1 und dem Carboxylsauerstoffatom des vorange-

henden XXX^5 kommt es zu einer starken Wölbung des Peptidrings (Abb. 1). Dagegen liegen bei einem „normalen“ cyclischen Hexapeptid mit sechs natürlichen Aminosäuren die beiden β -Schleifen beinahe in einer Ebene^[12].

Die meisten der heute bekannten aktiven Somatostatin-Analoga enthalten die Teilsequenzen -Phe-d-Trp-Lys-Thr- oder -Tyr-d-Trp-Lys-Val- mit einer β II'-Schleife^[9]. Die Peptide **6** und **7** (Tabelle 1) leiten sich von cyclischen Somatostatin-Analoga ab, die statt über Gum über die Aminosäuren -Pro-Phe- oder eine Cystin-Disulfidbrücke cyclisiert sind. **6** und **7** zeigen bei der Inhibition der Freisetzung von Wachstumshormonen eine biologische Aktivität im submikromolaren Bereich (Tabelle 1), die im Fall der Verbindung **7** nur um den Faktor 75 niedriger als bei dem hochaktiven Somatostatin-Analogon **8** ist. Dies ist besonders bemerkenswert, da die zur Steigerung der Somatostatinwirkung wichtigen lipophilen Reste an beiden Seiten der aktiven Tetrapeptidsequenz hier fehlen^[9].

Der Einfluß von Gum auf lineare Peptide soll am Beispiel des Leu-Enkephalin-Analogons **9** untersucht werden. Hierzu wurde



Drehbarkeit um die Bindung C6–C7 in **9** eingeschränkt ist, und zwar so, daß eines der beiden 7-H antiperiplanar zu 6-H angeordnet ist. Wegen starker Überlagerung der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen von Gum ist eine diastereotopie Zuordnung der beiden 7-H schwierig. Interprotonenabstände, die aus einem 500MHz-NOESY-Spektrum ermittelt wurden, lassen jedoch den Schluß zu, daß *pro*-S7-H, wie in der Formel dargestellt, antiperiplanar zu 6-H steht. Gum bildet damit auch im linearen Peptid vermutlich eine schleifenartige Struktur vor. Die Verbindung **9** zeigt bis zu einer Konzentration von 10^{-5} M keine dem Enkephalin analoge biologische Aktivität.

Die leicht zugängliche Zuckeraminosäure **1** ist das erste Beispiel, bei dem ein Zuckergrundgerüst als Peptidmimetikum innerhalb einer Peptidkette eingesetzt wurde. Sie wirkt wahrscheinlich als Dipeptidisoster bei linearen Peptiden β -schleifeninduzierend, obwohl sie nur teilweise konformativ eingeschränkt ist. Gum steht am Anfang einer Reihe zuckerähnlicher Peptidbausteine, mit denen sich Strukturen und Eigenschaften von Peptiden steuern lassen. So kann gezielt die Sekundärstruktur beeinflußt werden (z.B. Turnmimetika), über eine selektive Funktionalisierung der OH-Gruppen von Zuckeraminosäuren können aber auch Peptidseitenketten nachgebildet werden.

Experimentelles

5 g d- β -Glucopyranosylnitromethan **2** [13] werden in 80 mL Methanol und 20 mL H_2O mit 3 g Pd-Katalysator (Degussa, Pt-C 10 proz., ca. 50% H_2O) 24 h in H_2 -Atmosphäre hydriert (H_2 -Verbrauch ca. 3.5 L) [14]. Der Katalysator wird abfiltriert und gewaschen, das Filtrat mit 10.5 g NaHCO_3 und 17 mL Chlorameisensäurebenzylester versetzt und kräftig gerührt. Nach 1 h gibt man zur Reaktionsmischung 50 mL H_2O und entfernt das Methanol im Vakuum. Die wäßrige Lösung wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 80 mL wasserfreiem Aceton aufgenommen. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, mit Aceton gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt und getrocknet. Man erhält 7.21 g (98.5%) **3** als farblosen harten Schaum.

5 g **3** werden im 100 mL H_2O gelöst und mit 2.5 g Pt-Katalysator (Degussa, Pt-C 10 proz. ca. 50% H_2O) bei 90 °C unter Rühren im starken O_2 -Strom oxidiert [15]. Dieser wird in der geschlossenen Apparatur im Kreis gepumpt und zur Reinigung durch 4 N NaOH geleitet. Der pH-Wert der Reaktionslösung wird durch stündliche Zugabe von 10 proz. NaHCO_3 -Lösung zwischen 7 und 8 gehalten. Nach 8 h und 18 h werden abermals je 2 g Katalysator zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden zu der wäßrigen Lösung 10 g Kationenaustauscher

(Aldrich, Amberlyst 15, stark sauer, H^+ -Form) gegeben und 10 min gerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und mit H_2O gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingeengt und lyophilisiert. Der pulvige Rückstand wird in 100 mL wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zugabe von 2.9 g DCC sowie 0.2 g DMAP 1 h gerührt. Man filtriert von unlöslichen Rückständen ab und engt das Filtrat im Vakuum fast bis zur Trockene ein. Der resultierende Sirup wird an Kieselgel (100 g Kieselgel, Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ 9/1) chromatographiert und aus H_2O umkristallisiert. Man erhält 1.9 g (34%) **4** [16] in Form farbloser Nadeln. Die Veresterung dient hauptsächlich der Reinigung und der Isolierung. Nach Verseifung des Methylesters in Methanol mit 1.1 Äquivalenten 1 N NaOH und Abspaltung der Z-Schutzgruppe durch Hydrieren wird quantitativ H-Gum-OH **1** kristallin erhalten ($[\alpha]_D^{20} = -41.2$) [17].

Eingegangen am 16. Oktober 1993 [Z 6428]

- [1] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267.
- [2] Die Abkürzung „H-Gum-OH“ für **1** leitet sich von Glucosyluronsäure-methylamin ab. Der systematische IUPAC-Name lautet: 7-Amino-L-glycero-L-gulo-2,6-anhydro-7-desoxyheptonsäure.
- [3] Als prominentes Beispiel sei das Immunsuppressivum FK506 erwähnt: H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031–5033.
- [4] Es handelt sich um Galantinsäure, die Bestandteil des natürlichen Peptids Galantin I ist: N. Sakai, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 998–1010.
- [5] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoors, W. C. Shakespeare, P. A. Sprengeler, P. Hamley, A. B. Smith, T. Reisine, K. Raynor, L. Maechler, C. Donaldson, W. Vale, R. M. Freidinger, M. R. Cascieri, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *115*, 12550–12568.
- [6] Die Kopplungskonstanten von **1** entsprechen denen der in Lit. [16] aufgeführten Kopplungskonstanten der geschützten Verbindung **4**.
- [7] a) H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523; b) zur Konformation cyclischer Hexapeptide: M. Kurz, Dissertation, Technische Universität München, **1991**; c) zur Cyclisierung von Peptiden: S. Zimmer, E. Hoffmann, G. Jung, H. Kessler, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 497–501.
- [8] Die Peptidsynthese erfolgte in Lösung (DMF/THF-Gemische). Als Kupplungsreagens wurde EDCI/HOBt (1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimid/N-Hydroxybenzotriazol) verwendet, der Cyclisierungsschritt wurde mit TBTU (= 2-(1H)-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat aktiviert.
- [9] a) Bezugsquelle für **8** ist Calbiochem-Novabiochem, Bad Soden/Taunus, Deutschland; b) eine Übersicht zu Somatostatin-Analoga gibt D. F. Veber in *Peptides, Chemistry and Biology, Proceedings of the Twelfth American Peptide Symposium* (Hrsg.: J. A. Smith, J. E. Rivier), Escom, Leiden, **1992**, S. 3–14.
- [10] D. F. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9466–9470.
- [11] a) Das Programm DISCOVER ist ein Produkt der Firma Biosym Technologies, San Diego, CA, USA; b) W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual* Biomas, Groningen, **1987**.
- [12] M. Kurz, D. F. Mierke, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 213–214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 210–212.
- [13] L. Petrus, S. Bystricky, T. Sticay, V. Bilik, *Chem. Zvesti* **1982**, *36* (1), 103–110.
- [14] L. Petrus, V. Mihalov, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1867–1871; L. Petrus et al. verwenden zur Reduktion der Nitrogruppe Fe^{2+} ; die katalytische Hydrierung ist jedoch vorzuziehen.
- [15] K. Heyns, H. Paulsen, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1962**, *17*, 169–221.
- [16] Physikalische Daten der geschützten Verbindung **4**, der Ausgangsverbindung für die Peptidsynthese: $[\alpha]_D^{20} = 21.7$ ($c = 1$ in H_2O); Schmp. 164 °C; FAB-MS: m/z 356 ($M + \text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO} + 10\% \text{D}_2\text{O}$, 300 K): $\delta = 7.29$ –7.40 (m, 5 H, Ph), 4.99 (s, 2 H, $\text{Ph}-\text{CH}_2$), 3.63 (s, 3 H, OMe), 3.63 (d, 1 H, 2-H), 3.47 (dd, 1 H, 7a-H), 3.29 (dd, 1 H, 3-H), 3.20 (ddd, 1 H, 6-H), 3.18 (dd, 1 H, 4-H), 2.96 (dd, 1 H, 5-H), 2.95 (dd, 1 H, 7b-H); $J(2,3) = 9.7$, $J(3,4) = 9.1$, $J(4,5) = 8.7$, $J(5,6) = 9.7$, $J(6,7a) = 2.3$, $J(6,7b) = 8.2$, $J(7a, 7b) = 14.1$ Hz; $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, DMSO, 300 K): $\delta = 169.9$ (C-1), 156.5 (C=O), 128.5–127.8 (Ph), 79.3 (C-2), 79.2 (C-6), 77.2 (C-3), 71.9 (C-4), 71.7 (C-5), 65.5 (Ph- CH_2), 52.0 (OMe), 42.5 (C-7).
- [17] E.-F. Fuchs, J. Lehmann, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2254–2260; das Enantiomer von **1** ($[\alpha]_D^{20} = +41.5$) wurde von Fuchs und Lehmann auf einem gänzlich anderen Weg über elf Stufen aus Glucose hergestellt, es wurde jedoch nicht als Peptidbaustein verwendet.