

Friedrich Weygand, Wolfgang Steglich, Ferdinand Fraunberger,
Piergiorgio Pietta und Jochen Schmid

Der 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl-Rest als Schutzgruppe für die Hydroxylgruppen des Serins und Threonins bei Peptidsynthesen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 29. September 1967)

Der 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl-Rest ist zum Schutz der Hydroxylgruppen des Serins und Threonins hervorragend geeignet. Er ist durch Umsetzung von *N*-Acyl-aminosäure- oder *N*-Acyl-peptidderivaten mit 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin leicht einföhrbar und läßt sich durch katalytische Hydrierung oder mit HBr/Eisessig bzw. HF wieder abspalten.

Ungeschützte Hydroxylfunktionen können bei der Synthese von serin- und threoninhaltenen Peptiden zu unerwünschten Nebenreaktionen Anlaß geben¹⁾, die durch Anwendung von Schutzgruppen vermeidbar sind. Insbesondere wurden bisher der Benzyl²⁾ und der tert.-Butylrest³⁾ zum Hydroxylgruppenschutz verwendet⁴⁾. Während der tert.-Butylrest nur unter sauren Bedingungen abspaltbar ist und somit eine Kombination mit dem Boc- oder Z(OCH₃)-Rest nicht möglich ist, bietet der Benzylrest diese Möglichkeit. Allerdings kann er nur hydrogenolytisch entfernt werden, was oft nicht vollständig gelingt. Auch lassen sich *O*-Benzyl-derivate des Serins und Threonins nicht direkt herstellen. Nur das *O*-Benzyl-L-serin ist verhältnismäßig leicht zugänglich⁴⁾.

Eine Schutzgruppe, die sich in serin- und threoninhaltenen *N*-Acyl-aminosäure- und *N*-Acyl-peptidderivaten unter neutralen oder schwach alkalischen Bedingungen leicht einföhren läßt und die unter denselben Bedingungen abspaltbar ist wie der Benzyl-oxycarbonylrest, ist der 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl-Rest (Z-TF-Rest), über dessen ausgezeichnete Verwendbarkeit zum Schutz der Iminogruppe des Histidins bereits berichtet wurde⁵⁾.

Zur Blockierung der Hydroxylgruppen mit dem Z-TF-Rest werden die *N*-Acyl-aminosäuren oder *N*-Acyl-peptide in Tetrahydrofuran mit mindestens 2 Moläquivalenten

^{*}) Abkürzungen: Z-TF = 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl-. Ansonsten werden die in der Peptidchemie üblichen Abkürzungen verwendet, vgl. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **348**, 256 (1967), vorläufige Regeln der IUPAC/IUB Commission on Biochemical Nomenclature.

1) Vgl. E. Schröder und K. Lübke, The Peptides, Vol. I, S. 207ff., Academic Press, New York und London 1966.

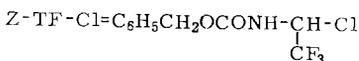
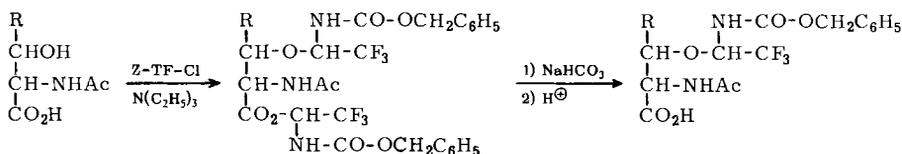
2) K. Okawa und H. Tani, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] **75**, 1199 (1954); C. Sonderband **1950/54**, Teil 8, 5262 S.; W. Grassmann, E. Wunsch, P. Deufel und A. Zwick, Chem. Ber. **91**, 538 (1958).

3) H. C. Beyerman und J. S. Bontekoe, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **81**, 691 (1962).

4) K. Okawa, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 486 (1956); E. Wunsch und G. Fürst, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **329**, 109 (1962).

5) F. Weygand, W. Steglich und P. Pietta, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 3751; Chem. Ber. **100**, 3841 (1967).

2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin (*Z*-TF-Chlorid)⁶⁾ und Triäthylamin umgesetzt. Dabei bilden sich 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthylester der OH-geschützten *N*-Acyl-aminosäuren oder *N*-Acyl-peptide, die ohne Isolierung mit warmer Natriumhydrogencarbonatlösung zu *N*-Acyl-*O*-(*Z*-TF)-aminosäuren oder -peptiden verseift werden:



Ein Überschuß an *Z*-TF-Chlorid ist notwendig, da sonst Gemische von Ausgangsmaterial mit einfach und doppelt geschützten Verbindungen auftreten.

Die *N*-Acyl-*O*-(*Z*-TF)-hydroxysäuren werden in Form ihrer gut kristallisierenden Dicyclohexylammoniumsalze isoliert. Da durch den *Z*-TF-Rest ein neues Asymmetriezentrum eingeführt wird, sind die Schmelzpunkte der *O*-*Z*-TF-geschützten Verbindungen vielfach unscharf und die optischen Drehungen zur Charakterisierung ungeeignet.

Wir haben zahlreiche Versuche ausgeführt, um den Wert der *Z*-TF-Gruppe zum Schutz der Hydroxylfunktionen zu erproben. Wie die Formelschemata 1–7 zeigen, können die *O*-*Z*-TF-geschützten Hydroxyaminosäurederivate in gewohnter Weise zu Peptidsynthesen verwendet werden. Hierbei dienten Dicyclohexylcarbodiimid⁷⁾ bzw. 1-Diäthylamino-propin-(1)⁸⁾ als Kondensationsmittel, oder es wurden die *N*-Hydroxy-succinimidester⁹⁾ eingesetzt.

Der *O*-*Z*-TF-Rest ist stabil gegen kalte Trifluoressigsäure, eine Kombination mit *N*-Boc- oder *N*-Z(OCH₃)-Gruppen ist daher möglich (z. B. **3** → **4**; **30** → **31**). Auch die alkalische Esterverseifung (z. B. **3** → **5**; **10** → **11**; **15** → **16**) und die Esterhydrazinolyse (**10** → **12**) bieten keine Schwierigkeiten. Als Beispiel für den Schutz der Hydroxylgruppen bei einem *N*-Acyl-peptid sei die Überführung von *N*-Boc-*O*-(*Z*-TF)-L-Ser-L-Ser-OH (**8**) in *N*-Boc-*O*-(*Z*-TF)-L-Ser-*O*-(*Z*-TF)-L-Ser-OH (**11**) genannt. Bei serin- und threoninhaltenen *N*-Acyl-peptidestern sollte zur Blockierung der Hydroxylgruppen die Umsetzung mit der äquiv. Menge an *Z*-TF-Chlorid ausreichen, jedoch ist es vorteilhaft, einen Überschuß des Reagens zu verwenden, da das aus *Z*-TF-Chlorid intermediär entstehende *N*-Acyl-trifluoracetaldimin⁶⁾ bevorzugt mit dem im Lösungsmittel vorhandenen Wasser reagiert (vgl. **2** → **3**; **9** → **10**; **14** → **15**; **21** → **22**; **24** → **25** und **27** → **28**).

⁶⁾ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer und W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

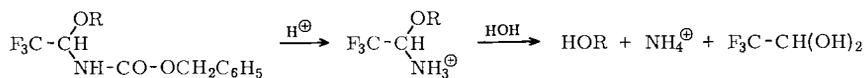
⁷⁾ J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 (1955).

⁸⁾ R. Buyle und H. G. Viehe, Angew. Chem. **76**, 572 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 582 (1964); F. Weygand, W. König, R. Buyle und H. G. Viehe, Chem. Ber. **98**, 3632 (1965).

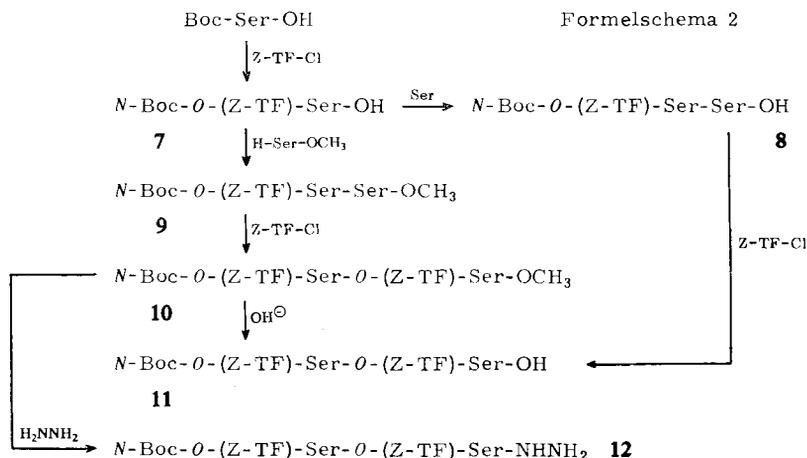
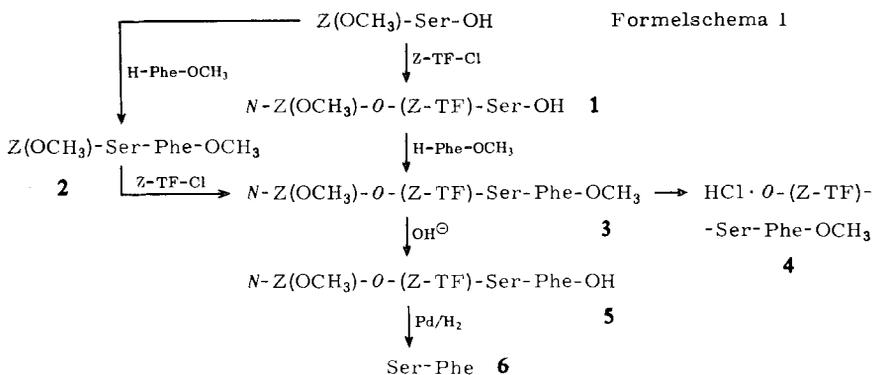
⁹⁾ G. W. Anderson, J. E. Zimmerman und F. M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1839 (1964); E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. **99**, 110 (1966); F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch. **21 b**, 426 (1966).

Zur Abspaltung des Z-TF-Restes eignen sich alle Methoden, mit denen der Z-Rest von Aminogruppen abgespalten werden kann, wie die katalytische Hydrierung (5 → 6; 19 → 20; 33 → 34) oder HBr/Eisessig bzw. wasserfreie Flußsäure¹⁰⁾ (28 → 27).

Die Freisetzung der Hydroxylgruppe mit saueren Mitteln erfolgt im Prinzip zweistufig. Zunächst entsteht ein Salz, dessen spielend leicht verlaufende Hydrolyse die Hydroxylgruppe regeneriert.



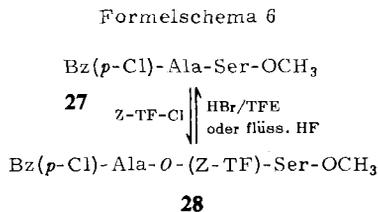
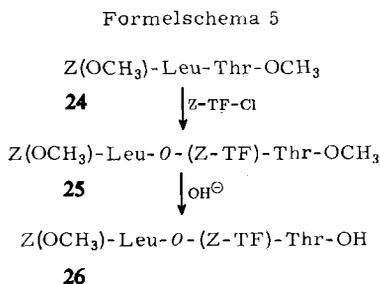
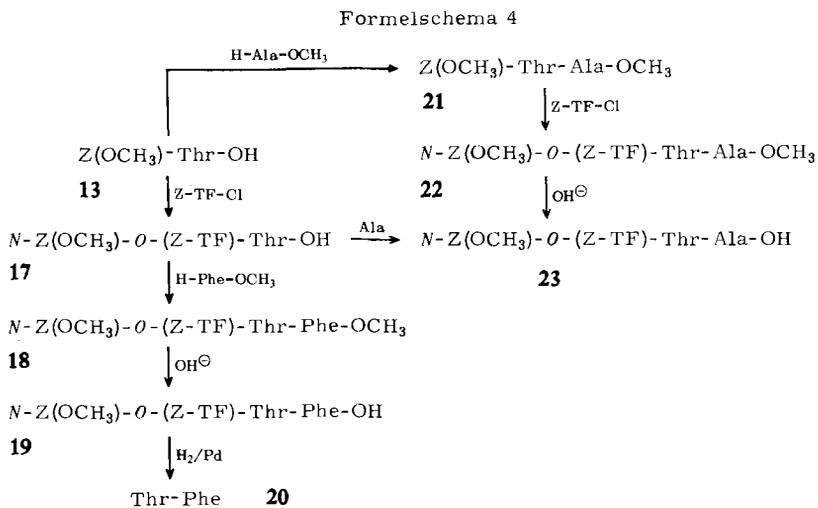
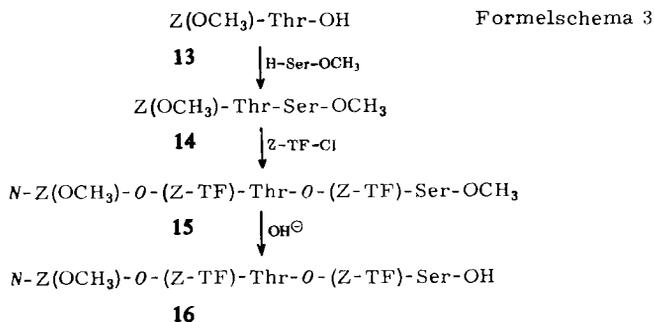
Demonstriert wurde dies in einem Modellversuch an 2.2.2-Trifluor-1-methoxy-*N*-[*p*-methoxy-benzyloxycarbonyl]-äthylamin¹¹⁾, das mit HCl/Methanol 2.2.2-Trifluor-



¹⁰⁾ S. Sakakibara, Y. Chimonishi, M. Okada und Y. Kishida, Peptides, Proc. VIIIth Europ. Peptide Symp., S. 44ff., North Holland Publ. Corp., Amsterdam 1967.

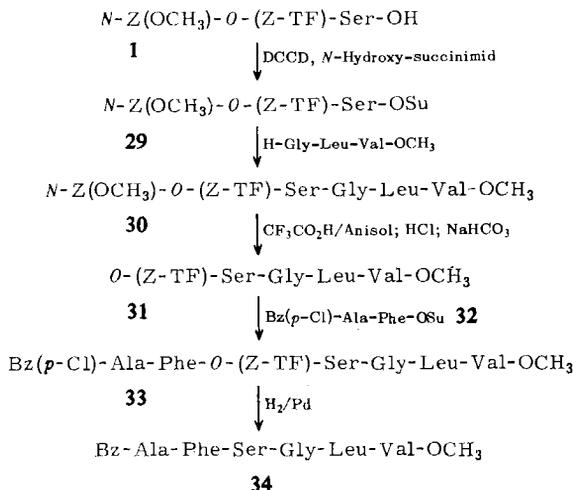
¹¹⁾ F. Weygand, W. Steglich, A. Maierhofer und F. Fraunberger, Chem. Ber. **100**, 3838 (1967).

1-methoxy-äthylamin-hydrochlorid lieferte. Zur Identifizierung wurde es mit Acetanhydrid/Pyridin zum bekannten 2.2.2-Trifluor-1-methoxy-*N*-acetyl-äthylamin¹²⁾ acetyliert.



¹²⁾ F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **98**, 487 (1965).

Formelschema 7



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe und ebenso der Stiftung Volkswagenwerk für die Förderung der Arbeiten mit fluororganischen Verbindungen.

Beschreibung der Versuche

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Schütteln mit 0.5*m* Citronensäure, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen i. Vak. Lösungsmittel für die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten Benzol/Essigester/Eisessig/Wasser (1 : 1 : 0.2 : 0.1 vol), obere Phase. Pd/C = 10% Pd auf Kohle.

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin (**1**): 2.45 g (10 mMol) *Z*(*OCH*₃)-*L*-Ser¹³) und 5.3 g (20 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) wurden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 4 ccm Tri-äthylamin unter Rühren versetzt, wobei die Temp. unter 20° gehalten wurde. Nach 15 Min. dampfte man i. Vak. ein und digerierte den Rückstand mit Wasser. Der Feststoff wurde abgesaugt, worauf er in Dioxan/gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 : 1 vol) 10 Min. auf 90° erwärmt wurde. Nach Verdampfen des Dioxans i. Vak. wurde zwischen Essigester und verd. Citronensäure verteilt, die Essigesterphase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand nahm man in Äther auf und fügte 2.2 g Dicyclohexylamin zu, worauf das Dicyclohexylammoniumsalz auskristallisierte. Aus Äthanol/Wasser 5.1 g (75%), Schmp. ab 155° (Sintern).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ (681.8) Ber. C 59.89 H 6.80 N 6.16

Gef. C 59.42 H 6.87 N 5.98

Zwecks Gewinnung der freien Säure wurde das Dicyclohexylammoniumsalz in Wasser/Essigester suspendiert und mit Dowex 50 (H[⊕]-Form) gerührt. Die Essigesterphase wurde getrocknet und eingedampft. Nach 2 Monaten kristallisierte die Verbindung. Aus Essigester/Petroläther 3.55 g (95%), Schmp. ab 70° (Sintern), *R*_F 0.85.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$ (500.4) Ber. C 52.80 H 4.64 N 5.60 Gef. C 52.32 H 4.75 N 5.44

¹³) F. Weygand und K. Hunger, Chem. Ber. **95**, 1 (1962).

¹⁴) Fa. Dr. Th. Schuchardt GmbH & Co., München.

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*L*-seryl-*L*-phenylalanin-methylester (**2**): 2.0 g $Z(OCH_3)_3$ -*L*-Ser¹³) und 1.6 g *HCl*-*L*-Phe- OCH_3 wurden in 10 ccm Tetrahydrofuran mit 1.05 ccm Triäthylamin und 1.7 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Anderntags wurde nach der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther 2.6 g (81%), Schmp. 118–119°, $[\alpha]_{546}^{25}$: -8.4° ($c = 1$ in Methanol).

$C_{22}H_{26}N_2O_7$ (430.5) Ber. C 61.38 H 6.10 N 6.51 Gef. C 61.74 H 6.35 N 6.65

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*L*-phenylalanin-methylester (**3**)

a) Der Lösung von 3.65 g **1**, 1.6 g *HCl*-*L*-Phe- OCH_3 und 1.1 ccm Triäthylamin in 100 ccm Tetrahydrofuran wurden innerhalb 45 Min. 0.9 g 1-Diäthylamino-propin-(1) zuge-
tropft. Danach wurde i. Vak. eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 4.6 g (95%),
Schmp. 168° (Sintern ab 130°).

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_9$ (661.7) Ber. C 58.08 H 5.19 N 6.35 Gef. C 58.22 H 4.90 N 6.59

b) 1.0 g **2** wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 0.7 g 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) und 0.36 ccm Triäthylamin über Nacht bei Raumtemp. stehen-
gelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde in Essigester aufgenommen, die
Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus Essigester/Petroläther
1.3 g (84%), Schmp. 162° (Sintern ab 125°).

O-[2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*L*-phenylalanin-methylester-hydro-
chlorid (**4**): 1.32 g **3** wurden in 2 ccm Anisol und 3 ccm Trifluoressigsäure eine Stde. bei 0°
stehengelassen. Nach Eindampfen und 2maligem Nachdestillieren von Toluol wurde der
Rückstand mit 20 ccm absol. Äther versetzt, worauf das Trifluoacetat kristallisierte. Es wurde
durch Einleiten von *HCl*-Gas in das Hydrochlorid verwandelt. Ausb. 0.81 g (76%), Schmp.
90°, nach Wiedererstarren 2. Schmp. 169° (Zers.).

$C_{23}H_{26}F_3N_3O_6 \cdot HCl$ (534.0) Ber. C 51.73 H 5.11 N 7.87 Gef. C 51.29 H 5.26 N 7.37

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-
seryl-*L*-phenylalanin (**5**): 0.75 g **3** wurden 8 Stdn. mit 1.2 ccm 1*n* NaOH und 8 ccm Dioxan bei
Raumtemp. verseift. Nach Abdampfen des Dioxans i. Vak. wurde zwischen Essigester und
verd. Citronensäure verteilt, die Essigesterphase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat
getrocknet. Beim Verreiben des Abdampfrückstandes mit Petroläther erfolgte Kristallisation:
0.63 g (86%), Schmp. 140° (Sintern ab 115°).

$C_{31}H_{32}F_3N_3O_9$ (647.4) Ber. C 57.50 H 4.98 N 6.49 Gef. C 57.41 H 5.25 N 6.34

L-Seryl-*L*-phenylalanin (**6**): 0.5 g **5** wurden in 50 ccm Methanol und 0.5 ccm Eisessig mit
0.15 g Pd/C 5 Stdn. unter Durchleiten von Wasserstoff gerührt. Ausb. 0.16 g (87%), Schmp.
315° (Zers.). Zur Analyse wurde in Äthanol durch Celite filtriert und mit Äther gefällt, $[\alpha]_{546}^{25}$:
 $+26.3^\circ$ ($c = 0.5$ in Eisessig).

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.3) Ber. C 57.13 H 6.39 N 11.11 Gef. C 57.05 H 6.48 N 10.73

N-tert.-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin (**7**): Zu
4.2 g (20.4 mMol) Boc-*L*-Ser (über Diphosphorpentoxid getrocknet) und 11 g (40.8 mMol)
2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran
gab man innerhalb 20 Min. 5.8 ccm Triäthylamin in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0°.
Nach 30 Min. wurden noch 2.7 g des Reagens und 1.4 ccm Triäthylamin in 7 ccm Tetra-
hydrofuran zugefügt. Bei manchen Ansätzen war es notwendig, die zweite Zugabe zu wieder-
holen, damit dünnschichtchromatographisch kein Boc-Ser mehr nachzuweisen war. Nach
Absaugen des Triäthylaminhydrochlorids und Waschen mit Tetrahydrofuran wurden die
Lösungen i. Vak. eingedampft. Den Rückstand löste man in 60 ccm Dioxan und 30 ccm gesätt.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung, rührte 20 Min. bei 50° und dampfte das Dioxan i. Vak. sodann weitgehend ab. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das ausgeschiedene 2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-*N*-benzoyloxycarbonyl-äthylamin abgesaugt. Die klare Lösung säuerte man mit verd. Citronensäure an, schüttelte mit Essigester aus, wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert; 5.7–6.5 g (65–75%), Schmp. 55–62°, R_F 0.78.

$C_{18}H_{23}F_3N_2O_7$ (436.4) Ber. C 49.54 H 5.27 N 6.42 Gef. C 49.40 H 5.32 N 6.31

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*L*-serin-(8), *Dicyclohexylammoniumsalz*: 7.4 g (17 mMol) **7** und 2.0 g (17 mMol) *N*-Hydroxy-succinimid⁽¹⁴⁾ wurden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0° mit 3.6 g (17 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* 2 Stdn. gerührt. Dann wurde der gebildete *Dicyclohexylharnstoff* abgesaugt und die Lösung mit 2.68 g (25.5 mMol) *L*-Serin und 2.14 g (25.5 mMol) *Natriumhydrogencarbonat* in 20 ccm Wasser versetzt. Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit 0.5 *m* Citronensäure angesäuert. Ausschütteln mit Essigester, Waschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen, Lösen des Rückstandes in Äther und Zugabe von 3 g (17 mMol) *Dicyclohexylamin*, Absaugen und Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther lieferte 6.0 g (67%) *Dicyclohexylammoniumsalz*, Schmp. 143° (Sintern), R_F 0.52.

$C_{21}H_{28}F_3N_3O_9 \cdot C_{12}H_{23}N$ (704.2) Ber. C 56.22 H 7.25 N 7.96
Gef. C 56.31 H 7.40 N 7.95

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*L*-serinmethylester (**9**): 6.54 g **7** und 2.34 g *HCl*·*L*-Ser-*OCH*₃ wurden in 100 ccm Methylenchlorid bei 0° mit 2.13 ccm Triäthylamin und 3.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Nach 3 Stdn. wurde der gebildete *Dicyclohexylharnstoff* abgesaugt, das Methylenchlorid verdampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nun wurde nach der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther und Essigester/Äther 5.6 g (70%), Schmp. 129–130°, R_F 0.68.

$C_{22}H_{30}F_3N_3O_9$ (537.5) Ber. C 49.20 H 5.63 N 7.83 Gef. C 50.50 H 6.11 N 7.94

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serinmethylester (**10**): 4.5 g (8.4 mMol) **9** und 2.25 g (8.4 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzoyloxycarbonyl-äthylamin⁽¹⁴⁾ wurden in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0° allmählich mit 1.18 ccm Triäthylamin in 15 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Min. wurden weitere 1.33 g (5 mMol) Reagens zugegeben sowie noch 0.35 ccm Triäthylamin in 5 ccm Tetrahydrofuran. Nach Abtrennen des Triäthylammoniumchlorids wurde eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, erneut filtriert und eingedampft. Den Rückstand digerierte man mit Äther und saugte ihn ab. Die Mutterlauge lieferte beim Versetzen mit wenig Petroläther die 2. Fraktion, 2.6 g, Gesamtausb. 93%, aus Essigester/Petroläther Schmp. 151° (Sintern), R_F 0.92.

$C_{32}H_{38}F_6N_4O_{11}$ (768.7) Ber. C 49.98 H 5.00 N 7.30 Gef. C 49.73 H 5.07 N 7.24

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*O*-2.2.2-trifluor-1-benzoyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin (**11**), *Dicyclohexylammoniumsalz*

a) *Aus dem Methylester*: 0.77 g **10** wurden in 8 ccm Dioxan und 3 ccm 0.5*n* NaOH 1 Stde. gerührt. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit 0.5*m* Citronensäure angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Essigesters wurde in Äther mit 0.18 g *Dicyclohexylamin* das Salz hergestellt. Aus Essigester/Petroläther 0.25 g (26%), Schmp. 179–180°, R_F 0.66.

b) 7.04 g (10 mMol) **8** (*Dicyclohexylammoniumsalz*) wurden in 60 ccm Essigester gelöst und mit 0.5*m* Citronensäure geschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde eingedampft und der Rückstand über Nacht über Diphosphorpentoxid getrocknet. Sodann löste man in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran, gab 5.3 g (20 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzylloxycarbonyl-äthylamin¹⁴⁾ hinzu und tropfte bei 0° 2.8 ccm Triäthylamin in 10 ccm Tetrahydrofuran zu. Danach war chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Das gebildete Triäthylammoniumchlorid wurde abgesaugt, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in 30 ccm Dioxan und 15 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung 30 Min. bei 50° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **8** unter Zugabe von 10 mMol *Dicyclohexylamin*. 2.6 g (28%), Schmp. 179–180° (Essigester/Petroläther), R_F 0.66.

$C_{31}H_{36}F_6N_4O_{11} \cdot C_{12}H_{23}N$ (936.0) Ber. C 55.23 H 6.36 N 7.49 Gef. C 54.76 H 6.33 N 7.42

N-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin-hydrazid (**12**): 0.77 g **10** wurden in 15 ccm Methanol mit 0.9 g Hydrazinhydrat 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehenlassen über das Wochenende kristallisierte das Hydrazid aus. Nach Verdünnen mit Wasser wurde es abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.46 g (60%), Schmp. 173–175°, R_F 0.67.

$C_{31}H_{38}F_6N_6O_{10}$ (768.7) Ber. C 48.18 H 4.96 N 10.91 Gef. C 47.91 H 4.98 N 10.75

N-[*p*-Methoxy-benzylloxycarbonyl]-*L*-threonin (**13**): Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift zur Herstellung von Z(OCH₃)-Aminosäuren¹³⁾. Aus Essigester/Petroläther 52%, Schmp. 83–84°, $[\alpha]_{546}^{25}$: -3.4° ($c = 1$ in Methanol).

$C_{13}H_{17}NO_6$ (283.3) Ber. C 55.11 H 6.05 N 4.95 Gef. C 54.87 H 6.29 N 4.77

N-[*p*-Methoxy-benzylloxycarbonyl]-*L*-threonyl-*L*-serin-methylester (**14**): 5.65 g (20 mMol) **13** und 3.1 g *HCl*·*L*-Ser-*OCH*₃ in 20 ccm Methylenchlorid wurden mit 2.8 ccm Triäthylamin und sodann mit 4.12 g (20 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* bei 0° unter Rühren versetzt. Über Nacht wurde im Eisschrank aufbewahrt und wie üblich nach Abtrennung des *Dicyclohexylharnstoffs* aufgearbeitet. Ausb. 4.15 g (54%), Schmp. 126–127°, $[\alpha]_{546}^{23}$: -4.5° ($c = 1$ in Methanol), R_F 0.72.

$C_{17}H_{24}N_2O_8$ (384.4) Ber. C 53.12 H 6.30 N 7.30 Gef. C 52.98 H 6.37 N 7.36

N-[*p*-Methoxy-benzylloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin-methylester (**15**): 3.4 g (8.6 mMol) **14** und 4.8 g (17.2 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzylloxycarbonyl-äthylamin¹⁴⁾ wurden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0° innerhalb 30 Min. mit 2.5 ccm Triäthylamin in 25 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach weiteren 30 Min. fügte man nochmals 2.3 g (8.1 mMol) Reagens und 1.25 ccm Triäthylamin in 10 ccm Tetrahydrofuran zu. Chromatographisch war kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Die Aufarbeitung erfolgte analog **10**. Aus Essigester/Petroläther 5.3 g (75%), Schmp. 168–169°, R_F 0.95.

$C_{37}H_{40}F_6N_4O_{12}$ (846.8) Ber. C 52.53 H 4.77 N 6.65 Gef. C 52.54 H 4.88 N 6.64

N-[*p*-Methoxy-benzylloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzylloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-serin (**16**), *Dicyclohexylammoniumsalz*: Durch Verseifen von 0.85 g **15** in 10 ccm Dioxan und 4.5 ccm 0.33*n* NaOH, 1 Stde. bei 20°, Aufarbeitung wie bei **8**, Herstellung des *Dicyclohexylammoniumsalzes* in Äther, Zugabe von etwas Petroläther. Aus Essigester/Petroläther 0.6 g (68%), Schmp. 165°, R_F 0.71.

$C_{36}H_{38}F_6N_4O_{12} \cdot C_{12}H_{23}N$ (1013.6) Ber. C 57.60 H 6.10 N 7.00

Gef. C 58.36 H 6.59 N 7.35

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonin (**17**): 2.15 g (7.5 mMol) **13** wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 4.35 g (16 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) und 3.3 ccm Triäthylamin über Nacht gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, der beim Eindampfen erhaltene ölige Rückstand mit 50 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 15 ccm Dioxan 15 Min. auf 80° erwärmt, wobei eine klare Lösung entstand. Das Dioxan wurde i. Vak. abgedampft, die Lösung mit Citronensäure angesäuert und mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde eingedampft, der Rückstand in wenig Äther aufgenommen und mit 1.4 g Dicyclohexylamin versetzt. Nach Zugabe von Petroläther kristallisierte das Dicyclohexylammoniumsalz alsbald aus. Es wurde mit Äther gewaschen: 3.54 g (67%), Schmp. 151–153° (Sintern ab 145°).

C₂₃H₂₅F₃N₂O₈ · C₁₂H₂₃N (697.0) Ber. C 60.41 H 6.97 N 6.04 Gef. C 60.53 H 7.02 N 6.11

Durch Schütteln mit Dowex 50 (H⁺-Form) in Wasser/Essigester wurde die freie Säure erhalten. Schmp. 113–116° (Essigester).

C₂₃H₂₅F₃N₂O₈ (514.5) Ber. C 53.69 H 4.91 N 5.45 Gef. C 53.32 H 4.83 N 5.38

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*L*-phenylalanin-methylester (**18**): Die aus 1.5 g des Dicyclohexylammoniumsalzes von **17** erhaltene freie Säure wurde in 20 ccm Tetrahydrofuran mit 0.47 g HCl·*L*-Phe-OCH₃ und 0.3 ccm Triäthylamin versetzt. Alsdann wurden 0.27 g 1-Diäthylamino-propin-(1) in 5 ccm Tetrahydrofuran binnen 30 Min. eingetropt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, Kristallisation beim Anreiben mit Petroläther: 1.3 g (89%), Schmp. 130–131°.

C₃₃H₃₆F₃N₃O₉ (675.7) Ber. C 58.65 H 5.38 N 6.22 Gef. C 58.43 H 5.47 N 5.96

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*L*-phenylalanin (**19**): 0.4 g **18** wurden 7 Stdn. in 0.6 ccm 1*n* NaOH und 4 ccm Dioxan gerührt. Nach Eindampfen wurde mit Citronensäure angesäuert, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Essigester/Petroläther 0.35 g (89%), Schmp. 167–168°.

C₃₂H₃₄F₃N₃O₉ (661.7) Ber. C 58.09 H 5.19 N 6.35 Gef. C 58.47 H 5.69 N 6.49

L-Threonyl-*L*-phenylalanin (**20**): 0.3 g **19** wurden in 40 ccm Methanol und 0.5 ccm Eisessig mit 70 mg Pd/C unter Durchleiten von Wasserstoff 7 Stdn. gerührt. Ausb. 0.095 g (79%), amorph, [α]₂₅²⁵: +16.6° (*c* = 0.5 in Methanol).

C₁₃H₁₈N₂O₄ (266.3) Ber. C 58.62 H 6.83 N 10.52 Gef. C 58.54 H 7.12 N 9.99

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*L*-threonyl-*L*-alanin-methylester (**21**): 5.66 g (20 mMol) *Z*(OCH₃)-*L*-Thr (**13**) und 2.78 g HCl·*L*-Ala-OCH₃ in 170 ccm Methylenchlorid wurden mit 2.8 ccm Triäthylamin und 4.12 g (20 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid bei 0° 3 Stdn. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung, wobei statt mit Wasser mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen wurde, aus Essigester 5.9 g (81%), Schmp. 126–128°, *R*_F 0.56, [α]₂₆²³: –15° (*c* = 1 in Methanol).

C₁₇H₂₄N₂O₇ (368.4) Ber. C 55.48 H 6.57 N 7.61 Gef. C 55.49 H 6.63 N 7.74

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*L*-alanin-methylester (**22**): Aus 4.4 g (12 mMol) **21**, 3.2 g (12 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) und 1.68 g Triäthylamin in 85 ccm absol. Tetrahydrofuran und nochmaliger Zugabe von 1.6 g (6 mMol) Reagens sowie 0.9 ccm Triäthylamin bei 0°. Die Aufarbeitung erfolgte analog **10**. 5.8 g (80%), Schmp. 159–161°, *R*_F 0.91.

C₂₇H₃₂F₃N₃O₉ (599.6) Ber. C 54.14 H 5.38 N 7.00 Gef. C 54.04 H 5.43 N 7.06

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonyl-*L*-alanin (**23**)

a) Durch Verseifung von **22**: 2.8 g wurden in 28 ccm Dioxan und 9 ccm Wasser gelöst und mit 7.1 ccm 1 *n* NaOH 1 Stde. gerührt. Aus Essigester/Petroläther 2.2 g (80%), Schmp. 185–186°, R_F 0.72.

$C_{26}H_{30}F_3N_3O_9$ (585.5) Ber. C 53.38 H 5.17 N 7.18 a) Gef. C 53.08 H 5.29 N 7.31

b) Gef. C 53.11 H 5.10 N 7.52

b) Aus **17**: 0.52 g (1 mMol) wurden in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0° mit 0.12 g *N*-Hydroxy-succinimid und 0.21 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 3 Stdn. wurde der gebildete Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, worauf man 0.13 g (1.5 mMol) *L*-Alanin und 0.126 g (1.5 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 5 ccm Wasser zufügte. Nach 4stdg. Rühren wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft, mit Wasser verdünnt und mit Citronensäure auf pH ~4 angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigesterphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 0.25 g (42%), Schmp. 180–181°, R_F 0.72.

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*L*-leucyl-*L*-threonin-methylester (**24**): 10.1 g (20 mMol) *Z*(OCH₃)-*L*-Leu, Dicyclohexylammoniumsalz, und 3.6 g (20 mMol) HCl-*L*-Thr-OCH₃ wurden in 100 ccm Methylenchlorid gelöst. Nach 15 Min. wurde das ausgeschiedene Dicyclohexylammoniumchlorid abgesaugt und mit wenig Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden auf 0° gekühlt und mit 4.12 g (20 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid 3 Stdn. gerührt. Nach Absaugen des Dicyclohexylharnstoffs wurde i. Vak. eingedampft, in Essigester aufgenommen und nach der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Ausb. 6.5 g (79%), ölig, chromatographisch einheitlich, R_F 0.67. Die Verbindung diente zur Gewinnung von **25**.

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*L*-leucyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonin-methylester (**25**): Aus 4.32 g (10.5 mMol) **24**, 3.1 g (11.6 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴) und 1.62 ccm Triäthylamin in 35 ccm absol. Tetrahydrofuran und nochmaliger Zugabe von 0.7 g des Reagens sowie 0.4 ccm Triäthylamin. Ausb. 4.5 g (70%), 2 mal aus Äther/Petroläther: Schmp. 68–69°, R_F 0.87.

$C_{30}H_{38}F_3N_3O_9$ (641.7) Ber. C 56.00 H 5.97 N 6.50 Gef. C 56.06 H 6.09 N 6.45

N-[*p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-*L*-leucyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-threonin (**26**), Dicyclohexylammoniumsalz: Aus 3.2 g (5 mMol) **25** in 50 ccm Dioxan und 10 ccm Wasser mit 7.5 ccm 1 *n* NaOH 60 Min. bei Raumtemp. analog **11** (a) gewonnen. Aus Essigester/Petroläther 1.15 g (27%), Schmp. 164°, R_F 0.93.

$C_{29}H_{36}F_3N_3O_9 \cdot C_{12}H_{23}N$ (809.0) Ber. C 64.02 H 7.32 N 6.94

Gef. C 64.12 H 7.51 N 6.96

N-[*p*-Chlor-benzoyl]-*L*-alanyl-*L*-serin-methylester (**27**)

a) 6.5 g (20 mMol) *p*-Chlor-benzoyl-*L*-alanin¹⁵) und 2.3 g (20 mMol) *N*-Hydroxy-succinimid wurden in 80 ccm Tetrahydrofuran mit 4.1 g (20 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung 1 Stde. gerührt. Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abgetrennt, worauf 3.1 g (20 mMol) HCl-*L*-Ser-OCH₃ und 2.0 g (20 mMol) Triäthylamin zugefügt wurden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde wie üblich aufgearbeitet und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 5.05 g (77%), $[\alpha]_{546}^{25}$: +15.3° ($c = 1$ in Methanol), Schmp. 167°.

$C_{14}H_{17}ClN_2O_5$ (328.9) Ber. C 51.15 H 5.21 N 8.53 Gef. C 51.06 H 5.19 N 8.43

¹⁵) Aus *L*-Alanin und *p*-Chlor-benzoylchlorid in 1 *n* NaOH, Ausb. 85%, Schmp. 157°, $[\alpha]_{546}^{25}$: +13.9° ($c = 1.1$ in Methanol).

b) *Aus 28*: 0.1 g wurden in 5 ccm Trifluoressigsäure unter Durchleiten von *HBr* stehengelassen. Sodann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit konz. Natriumacetatlösung versetzt und mit Essigester ausgezogen. Ausb. 85%. Die Abspaltung der *O-Z-TF*-Gruppe gelang auch durch $\frac{1}{2}$ stdg. Einwirkung von *Fluorwasserstoff* bei Raumtemp.

N-[p-Chlor-benzoyl]-L-alanyl-O-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-L-serin-methylester (28): 1.6 g (5 mMol) **27** und 2.6 g (10 mMol) 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin¹⁴⁾ wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 1 g (10 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Anderntags wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Rohausb. 2.55 g, nach 2maligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 1.88 g (67%), Schmp. ab 167° (Sintern).

$C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_7$ (560.0) Ber. C 51.48 H 4.50 N 7.50 Gef. C 51.35 H 4.45 N 7.17

N-[p-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-O-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-L-serin-[N-Hydroxy-succinimidester] (29): 3.2 g (6.4 mMol) **1** und 0.74 g (6.5 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* wurden in 50 ccm Methylenchlorid bei 0° mit 1.33 g *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Ausb. 3.4 g (90%), Schmp. 80–85°, R_F 0.7.

$C_{26}H_{26}F_3N_3O_{10}$ (597.5) Ber. C 52.25 H 4.38 N 7.03 Gef. C 51.81 H 4.42 N 7.11

Glycyl-L-leucyl-L-valin-methylester: 13.6 g *Z-Gly-L-Leu-OH*¹⁶⁾ wurden mit 4.95 g *N-Hydroxy-succinimid* und 8.85 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm Methylenchlorid 1 Stde. bei 0° gerührt. Der *Dicyclohexylharnstoff* wurde abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen. Zu den vereinigten Lösungen gab man 6.9 g *HCl-L-Val-OCH₃* und 4.3 g *Triäthylamin*. Nach Rühren über Nacht wurde wie üblich aufgearbeitet, Ausb. 15.5 g (86%) Öl, das ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde.

Zur Abspaltung des Benzyloxycarbonyl-Restes wurden 8.6 g in 150 ccm Methanol mit 0.5 g Pd/C unter Durchleiten von *Wasserstoff* 10 Stdn. gerührt. Beim Eindampfen kristallisierte die Verbindung. Ausb. 5.4 g (90%), Schmp. 115–117° (Essigester/Petroläther), $[\alpha]_{546}^{25}$: –50.5° ($c = 1$ in Methanol).

$C_{14}H_{27}N_3O_4$ (301.4) Ber. C 55.79 H 9.03 N 13.94 Gef. C 55.26 H 8.83 N 13.42

N-[p-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-O-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-L-seryl-glycyl-L-leucyl-L-valin-methylester (30): 2.1 g (3.5 mMol) **29** und 1.3 g (4.5 mMol) *Gly-L-Leu-L-Val-OCH₃* (voranstehend) wurden in 70 ccm Methylenchlorid 16 Stdn. stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther 2.04 g (76%), Schmp. 140°.

$C_{36}H_{48}F_3N_5O_{11}$ (738.8) Ber. C 55.17 H 6.14 N 8.94 Gef. C 55.34 H 6.18 N 8.86

O-[2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-L-seryl-glycyl-L-leucyl-L-valin-methylester (31): 1.30 g **30** wurden in 1 ccm *Anisol* und 8 ccm *Trifluoressigsäure* 30 Min. stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde Toluol nachdestilliert, in Äther aufgenommen und *HCl*-Gas eingeleitet. Das ausgefallene *Hydrochlorid* löste man in Wasser, machte mit *Natriumhydrogencarbonat* alkalisch und schüttelte mit Essigester aus: Öl, das alsbald kristallisierte, Schmp. 72–74°, R_F 0.1 und R_F 0.7 mit *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 1 vol). Die Verbindung diente zur Gewinnung von **33**.

N-[p-Chlor-benzoyl]-L-alanyl-L-phenylalanin: 2.27 g *p-Chlor-benzoyl-L-alanin*¹⁵⁾, 2.15 g *HCl-L-Phe-OCH₃*, 2.30 g *N-Hydroxy-succinimid* und 1 g *Triäthylamin* wurden in 40 ccm Methylenchlorid bei 0° mit 2.15 g *Dicyclohexylcarbodiimid* über Nacht gerührt. Ausb. an *p-Chlor-benzoyl-L-Ala-L-Phe-OCH₃* 3.0 g (75%), Schmp. 175° (Essigester/Petroläther), $[\alpha]_{546}^{25}$: +6.6° ($c = 0.9$ in Methanol).

¹⁶⁾ *St. Goldschmidt* und *H. Lautenschlager*, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 (1953).

Zur Verseifung wurden 2.7 g des *Esters* in 20 ccm Dioxan und 20 ccm 1 *n* NaOH 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Ausb. 93%, Schmp. 170–172° (Essigester/Petroläther), $[\alpha]_{546}^{25}$: +24° ($c = 1$ in Methanol).

$C_{19}H_{19}ClN_2O_4$ (374.8) Ber. C 60.88 H 5.11 N 7.47 Gef. C 60.67 H 5.38 N 7.30

N-[*p*-Chlor-benzoyl]-*L*-alanyl-*L*-phenylalanin-[*N*-hydroxy-succinimidester] (**32**): 1.87 g (5 mMol) der voranstehenden Verbindung, 0.60 g (5 mMol) *N*-Hydroxy-succinimid und 1.03 g (5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 30 ccm Dioxan bei 0° über Nacht gerührt. Nach Abtrennen des Harnstoffs wurde in Acetonitril gelöst, weiterer Harnstoff abgetrennt, eingedampft und aus Methylenchlorid umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (85%), Schmp. 180–186°, $[\alpha]_{546}^{25}$: –35.4° ($c = 1$ in Methanol).

$C_{23}H_{22}ClN_3O_6$ (471.9) Ber. C 58.60 H 4.67 N 8.82 Gef. C 58.14 H 4.83 N 8.72

N-[*p*-Chlor-benzoyl]-*L*-alanyl-*L*-phenylalanyl-*O*-[2.2.2-trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl]-*L*-seryl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-valin-methylester (**33**): 0.43 g (0.91 mMol) **32** und 0.671 g (1.1 mMol) **31** wurden 48 Stdn. in Methylenchlorid gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der feste Rückstand sorgfältig mit 0.5 *m* Citronensäure, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser verrieben, getrocknet und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.76 g (86%), Schmp. 220°, $[\alpha]_{546}^{25}$: –48.1° ($c = 0.11$ in Methanol).

$C_{46}H_{57}ClF_3N_7O_{11}$ (976.5) Ber. C 56.57 H 5.88 N 9.95 Gef. C 56.60 H 5.83 N 10.07

N-Benzoyl-*L*-alanyl-*L*-phenylalanyl-*L*-seryl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-valin-methylester (**34**): 0.50 g **33** wurden in 100 ccm Tetrahydrofuran mit 0.1 g Pd/C unter Durchleiten von Wasserstoff gerührt. Da hierbei Hydrierungsprodukt ausfiel, wurde i. Vak. eingedampft, in 100 ccm Methanol aufgenommen und erneut Wasserstoff durchgeleitet (15 Stdn.). Ausb. 0.20 g (56%), aus Methanol/Wasser Schmp. 233–235°, $[\alpha]_{546}^{25}$: –58° ($c = 0.15$ in Methanol).

$C_{36}H_{50}N_6O_9$ (710.6) Ber. C 60.81 H 7.09 N 11.82 Gef. C 60.25 H 6.86 N 11.83

2.2.2-Trifluor-1-methoxy-*N*-acetyl-äthylamin¹²⁾: 0.8 g 2.2.2-Trifluor-1-methoxy-*N*-[*p*-methoxy-benzyloxycarbonyl]-äthylamin¹¹⁾ wurden in 1.5 ccm 8 *n* methanol. Salzsäure 1 Stde. bei 20° stengelassen. Auf Zusatz von absol. Äther fielen 0.28 g (62%) 2.2.2-Trifluor-1-methoxy-äthylamin-hydrochlorid aus, die man zur *N*-Acetylierung in 1 ccm absol. Pyridin mit 0.25 ccm Acetanhydrid 1 Stde. stehen ließ. Ausb. 0.22 g (76%), Schmp. und Misch-Schmp. 91–92°, ferner übereinstimmende IR-Spektren.

[435/67]