

Georg Jäger und Rolf Geiger

## Der Adamantyl-(1)-oxycarbonyl-Rest als Schutzgruppe für die Guanidinofunktion des Arginins

Aus den Farbwerken Hoechst AG, vormals Meister Lucius u. Brüning, Frankfurt(Main)-Höchst

(Eingegangen am 5. Januar 1970)

Bei der Umsetzung von  $N^\alpha$ -geschütztem Arginin mit 1-Chlorformyloxy-adamantan treten zwei Adamantyl-(1)-oxycarbonyl-Reste in hohen Ausbeuten in die Guanidinogruppe ein. Dadurch ist die Guanidinofunktion vollständig geschützt, so daß bei Peptidsynthesen keine Nebenreaktionen beobachtet werden. Zusätzlich wird die Löslichkeit argininhaltiger Peptide in organischen Lösungsmitteln stark erhöht. Die Abspaltung der Schutzgruppen gelingt bevorzugt mit Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff.  $N^\delta, N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-arginin-Derivate mit freier  $\alpha$ -Aminogruppe lagern sich in schwach saurem Medium in 2-[Adamantyl-(1)-oxycarbonylimino]-1-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-1,3-diaza-cycloheptan-Derivate (47–49) um.

### The 1-Adamantylloxycarbonyl Residue as Blocking Group for the Guanidino Function of Arginine

Two 1-adamantylloxycarbonyl residues are introduced in high yield into the guanidino function of arginine by reaction of  $N^\alpha$ -protected arginine with 1-adamantyl chloroformate. In this way the guanidino function is completely blocked, so that no side reactions are observed in peptide syntheses. In addition, the solubility of arginine containing peptides in organic solvents is considerably increased. Cleavage of the protecting groups is achieved preferentially with trifluoroacetic or hydrochloric acid.  $N^\delta, N^\omega$ -Bis(1-adamantylloxycarbonyl)-arginine derivatives with a free  $\alpha$ -amino group rearrange in a weakly acidic medium to give 2-(1-adamantylloxycarbonylimino)-1-(1-adamantylloxycarbonyl)-1,3-diazacycloheptane derivatives (47–49).

Obwohl für die Guanidinofunktion des Arginins zahlreiche Schutzgruppen bekannt sind<sup>1,2)</sup>, ist die Synthese argininhaltiger Peptide nach wie vor problematisch. Im  $N^G$ -Nitro-<sup>3)</sup>,  $N^G$ -Tosyl-<sup>4)</sup>,  $N^G$ -tert.-Butyloxycarbonyl-<sup>5,6)</sup> und  $N^G$ -[4-Nitro-benzyl-

1) E. Schröder und K. Lübke, The Peptides, Vol. I, S. 167, Academic Press, New York und London 1965.

2) E. Schröder und K. Lübke, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 26, S. 66, Springer-Verlag, Wien und New York 1968.

3) M. Bergmann, L. Zervas und H. Rinke, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 224, 40 (1934); A. Kossel und E. L. Kennaway, ebenda 72, 486 (1911).

4) J. Ramachandran und C. H. Li, J. org. Chemistry 27, 4006 (1962); E. Schnabel und C. H. Li, J. Amer. chem. Soc. 82, 457 (1960).

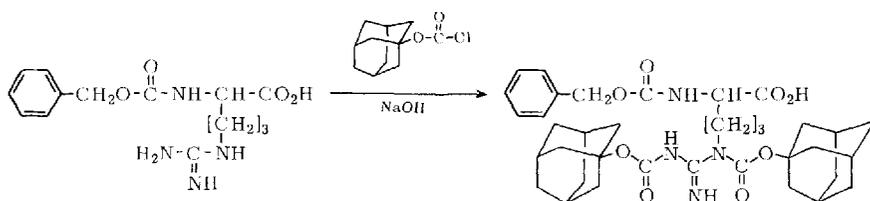
5) Z. Paulay und S. Bajusz, Acta chim. Acad. Sci. hung. 43, 147 (1965), und 44, 31 (1965); E. Schnabel, Liebigs Ann. Chem. 702, 188 (1967).

6) H. Arold und S. Reißmann, Z. Chem. 8, 107 (1968).

oxycarbonyl]-arginin<sup>7)</sup> zum Beispiel ist die Guanidinofunktion nur unvollständig blockiert, so daß die Gefahr unerwünschter Lactambildung bestehen bleibt. Außerdem verläuft in vielen Fällen die Abspaltung der Nitro- bzw. Tosylgruppe unter Bildung von Nebenprodukten oder erfordert zusätzlichen Aufwand bei der Verwendung von Fluorwasserstoff als Abspaltungsreagenz<sup>8,9)</sup>. Durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-benzylester<sup>10-12)</sup> erreicht man vollständigen Schutz, da zwei Benzoyloxycarbonyl-Reste, allerdings in nur mäßiger Ausbeute, in die Guanidinofunktion eingeführt werden.

Um die genannten Nachteile zu umgehen, blockiert man die stark basische Guanidinogruppe immer häufiger durch Protonierung, die meist hinreichenden Schutz bietet. Protonierte Argininpeptide besitzen jedoch oft geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, wodurch ihre Reinigung erschwert sein kann.

Nach unseren Beobachtungen zeichnet sich der Adamantyl-(1)-oxycarbonyl-Rest, der bisher nur zum Schutz von Aminogruppen und der Iminofunktion des Histidins verwendet wurde<sup>13)</sup>, als Guanidino-Schutzgruppe durch eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften aus: In unerwartet hoher Ausbeute tritt er zweimal in die Guanidinofunktion ein und blockiert somit diese vollständig. Infolge des stark hydrophoben



1

Charakters der Adamantyl-oxycarbonyl-Gruppen und der weitgehenden Aufhebung der Basizität der Guanidinofunktion wird die Löslichkeit von Argininpeptiden in organischen Lösungsmitteln beträchtlich erhöht. Die Abspaltung gelingt durch Protonensolvolyse, bevorzugt mit Trifluoressigsäure und Chlorwasserstoff, unter denselben milden Bedingungen wie bei der Entfernung der tert.-Butyloxycarbonyl- und *O*-tert.-Butyl-Gruppe sowie der Spaltung der tert.-Butylester, so daß man den Adamantyl-oxycarbonyl-Rest mit diesen Schutzgruppen zur Blockierung von Funktionen der Seitenketten kombinieren kann. Dabei wird die  $\alpha$ -Aminogruppe des Arginins durch selektiv abspaltbare Schutzgruppen wie den Benzoyloxycarbonyl- oder 2-Nitro-phenylsulfonyl-Rest verschlossen.

<sup>7)</sup> St. Guttman und J. Pless, Acta chim. Acad. Sci. hung. **44**, 23 (1965).

<sup>8)</sup> S. Sakakibara, Y. Shimomishi, M. Okada und Y. Kishida, Proc. 8. Europ. Peptide Symposium, Noordwijk, The Netherlands, S. 44, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam 1967.

<sup>9)</sup> R. H. Mazur und G. Plume, Experientia [Basel] **24**, 661 (1968).

<sup>10)</sup> L. Zervas, T. Otani, M. Winitz und J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2878 (1959); L. Zervas, M. Winitz und J. P. Greenstein, J. org. Chemistry **22**, 1515 (1957).

<sup>11)</sup> E. Wünsch und G. Wendlberger, Chem. Ber. **100**, 160 (1967).

<sup>12)</sup> F. Weygand und E. Nintz, Z. Naturforsch. **20b**, 429 (1965).

<sup>13)</sup> W. L. Haas, E. V. Krumkalns und K. Gerzon, J. Amer. chem. Soc. **88**, 1988 (1966).

Während die  $\alpha$ -Aminogruppen mehrerer Aminosäuren mit 1-Chlorformyloxy-adamantan („1-Adamantylloxycarbonylchlorid“) relativ schwer acylierbar sind<sup>13)</sup>, erhält man durch Umsetzung von  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl-L-arginin<sup>14)</sup> bzw. von  $N^\alpha$ -[4-Methoxy-benzyloxycarbonyl]-L-arginin<sup>12)</sup> mit frisch hergestelltem 1-Chlorformyloxy-adamantan in Gegenwart von Natronlauge  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- bzw.  $N^\alpha$ -[4-Methoxy-benzyloxycarbonyl]- $N^\delta$ . $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**1** bzw. **4**) in Ausbeuten von 92 bzw. 87%. Diese Acylierung der Guanidinogruppe verläuft somit auch wesentlich glatter als die erwähnte Einführung der Benzyloxycarbonylgruppe, bei der Ausbeuten von nur 32<sup>11)</sup> bzw. 37%<sup>12)</sup> beschrieben wurden. **1** läßt sich in hohen Ausbeuten in die entspr. Aktivester **2** und **3** sowie durch katalytische Hydrierung in 80proz. Ausbeute in  $N^\delta$ . $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**6**) überführen. Tris-adamantylloxycarbonyl-L-arginin **7** gewinnt man entweder durch direkte Acylierung von Arginin mit 1-Chlorformyloxy-adamantan oder vorteilhafter durch quantitative Umsetzung von **6** mit  $N$ -[Adamantyl-(1)-oxycarbonyloxy]-succinimid (**7a**), das allgemein als gutes Acylierungsreagenz für Aminogruppen anstelle des  $N$ -[tert.-Butyloxycarbonyloxy]-succinimids<sup>15)</sup> zur Einführung protonensolvolytisch leicht abspaltbarer Aminoschutzgruppen dienen kann. **4** bzw. **7** liefern ebenfalls glatt die Aktivester **5** bzw. **8** und **9**. In **6** läßt sich in 78proz. Ausbeute die 2-Nitro-phenylsulfenyl-Gruppe unter Bildung von  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta$ . $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**10**), aus dem man den Aktivester **11** erhält, einführen.

Diese  $N^\delta$ . $N^\omega$ -Bis-adamantylloxycarbonyl-arginin-Derivate dienen zur Darstellung der in Tab. I aufgeführten argininhaltigen Peptide, wobei sowohl am Amino- als auch am Carboxylende des Arginins weitere Aminosäuren ankondensiert wurden. Neben den genannten Aktivestern wurden auch die des 1-Hydroxy-benzotriazols<sup>23)</sup> und 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazins<sup>24)</sup> mit Erfolg eingesetzt. Besonders erwähnt sei die Synthese von Pentakis-adamantylloxycarbonyl-L-arginyl-L-arginin (**22**) und  $N^\alpha$ -[4-Methoxy-benzyloxycarbonyl]- bzw.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^G$ . $N^G$ . $N^G$ . $N^G$ -tetrakis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-arginin (**20** bzw. **25**). Aus den entspr.  $N$ -Hydroxy-succinimidestern **23** bzw. **26** gewinnt man mit

14) R. A. Boissonnas, St. Guttmann, E. L. Huguenin, P. A. Jaquenoud und Ed. Sandrin, Helv. chim. Acta **41**, 1867 (1958); M. Bergmann und L. Zervas, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1199 (1932).

15) M. Frankel, D. Ladkany, C. Gilon und Y. Wolman, Tetrahedron Letters [London] **39**, 4765 (1966); H. Groß und L. Bilk, Angew. Chem. **79**, 532 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 570 (1967); Liebigs Ann. Chem. **725**, 212 (1969).

16) P. Bergell und H. von Wülfling, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **64**, 348 (1910).

17) Th. Wieland, B. Heinke und K. H. Shin, Chem. Ber. **93**, 3027 (1960); H. Schwarz und K. Arakawa, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5691 (1959).

18) G. Jäger, R. Geiger und W. Siedel, Chem. Ber. **101**, 3537 (1968).

19) G. W. Anderson, J. E. Zimmerman und F. M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1839 (1964).

20) R. W. Roeske, Chem. and Ind. **1959**, 1121.

21) R. Zabel und H. Zahn, Z. Naturforsch. **20b**, 650 (1965).

22) R. Roeske, J. org. Chemistry **28**, 1251 (1963); E. Taschner, A. Chimiak, J. F. Biernat, C. Wasielewski und T. Sokolowska, Liebigs Ann. Chem. **663**, 188 (1963).

23) W. König und R. Geiger, Chem. Ber. **103**, 788 (1970).

24) W. König und R. Geiger, in Vorbereitung.

Tab. 1.  $N^{\delta,\omega}N$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-arginin-Derivate und -Peptide<sup>a)</sup>

Nr.	Reaktionsprodukt	Ausgangsverbindung	% Ausb.	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ <sup>b)</sup>
1	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH	Z-Arg-OH <sup>14)</sup>	92	120–122° (Zers.)	+20.8°
2	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -ONp	1	83	96–99° (Zers.)	–13.8°
3	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu	1	80	130–135° (Zers.)	+10.1°
4	pMZ-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH	pMZ-Arg-OH <sup>12)</sup>	87	110–112° (Zers.)	+16.1°
5	pMZ-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu	4	77	113–117°	+7.8°
6	H-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · H <sub>2</sub> O	1	80	176° (Zers.)	–28.9°
7	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH	H-Arg-OH · HCl Adoc-OSu (7a) + 6	42 100	140–142° (Zers.) 158–160° (Zers.)	+14.7° +15.7°
8	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -ONp	7	80	140–143° (Zers.)	–13.8°
9	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu	7	95	153–154° (Zers.)	–2.8°
10	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH	6	78	115–120° (Zers.)	–3.5°
11	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu	10	80	128–131° (Zers.)	–29.8°
12	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	90	125–130° (Zers.)	+18.8°
13	H-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 1/2 H <sub>2</sub> O	12	88	110–113° (Zers.)	+15.2° <sup>c)</sup>
14	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-NH <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	3 + H-Gly-NH <sub>2</sub> · HCl <sup>16)</sup>	93	130–135° (Zers.)	+12.0°
15	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-ONb	1 + H-Gly-ONb · HBr <sup>17)</sup>	81	126° (Zers.)	+6.7°
16	Z-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -His(Ppc)-OH · 1/2 H <sub>2</sub> O	3 + H-His(Ppc)-OH <sup>18)</sup>	75	104–106° (Zers.)	+35.7°
17	Z-Pro-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · 1/2 H <sub>2</sub> O	Z-Pro-OSu <sup>19)</sup> + 6	96	117–120° (Zers.)	–17.7°
18	Z-Pro-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu	17	81	130–132°	–26.9°
19	Boc-Pro-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · 1 1/2 H <sub>2</sub> O	Boc-Pro-OSu <sup>19)</sup> + 6	85	135° (Zers.)	–19.6°
20	pMZ-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · H <sub>2</sub> O	5 + 6	93	123–125° (Zers.)	+36.1°
21	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Val-OtBu	8 + H-Val-OtBu · HCl <sup>20)</sup> 9 + H-Val-OtBu · HCl <sup>20)</sup>	88 81	141–143° (Zers.) 142–143° (Zers.)	+2.5° +4.5°
22	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · 1 1/2 H <sub>2</sub> O	9 + 6	91	177–178° (Zers.)	+18.2°
23	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu · 1 1/2 H <sub>2</sub> O	22	95	156–159° (Zers.)	–2.6°
24	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-ONb · H <sub>2</sub> O	11 + H-Gly-ONb · HBr <sup>17)</sup>	75	118–120°	–26.9°
25	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH · H <sub>2</sub> O	11 + 6	84	170–173° (Zers.)	+7.0°
26	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OSu · H <sub>2</sub> O	25	82	149–150° (Zers.)	–12.5°
27	H-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-OH · 1/2 H <sub>2</sub> O	15	60	153–154° (Zers.)	+17.6°
28	Z-Glu(OtBu)-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-OH · 1/2 H <sub>2</sub> O	Z-Glu(OtBu)-OSu <sup>21)</sup> + 27	92	110–116° (Zers.)	+8.9°
29	Adoc-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Glu(OtBu)-OH · 2 H <sub>2</sub> O	23 + H-Glu(OtBu)-OH <sup>22)</sup>	87	162–165° (Zers.)	+2.3°
30	Nps-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Glu(OtBu)-OH · 2 H <sub>2</sub> O	26 + H-Glu(OtBu)-OH <sup>22)</sup>	88	153–155° (Zers.)	–2.0°
31	Z-Pro-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-NH <sub>2</sub>	18 + H-Gly-NH <sub>2</sub> · HCl <sup>16)</sup>	95	134–136° (Zers.)	–32.6°
32	H-Pro-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -Gly-NH <sub>2</sub> · 3 H <sub>2</sub> O	31	91	147–149° (Zers.)	–14.1°

a) Abkürzungen entspr. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 256, 262 (1967). Wir benutzen für den Adamantyl-(1)-oxycarbonyl-Adoc, den 4-Methoxybenzyloxycarbonyl-Rest pMZ, den Piperidinocarbonyl-Rest Ppc, den 2-Nitro-phenylsulfonylester-Rest Nps, den 4-Nitro-phenylester ONp, den *N*-Hydroxy-succinimidester OSu und den 4-Nitro-benzyloxyester ONb.

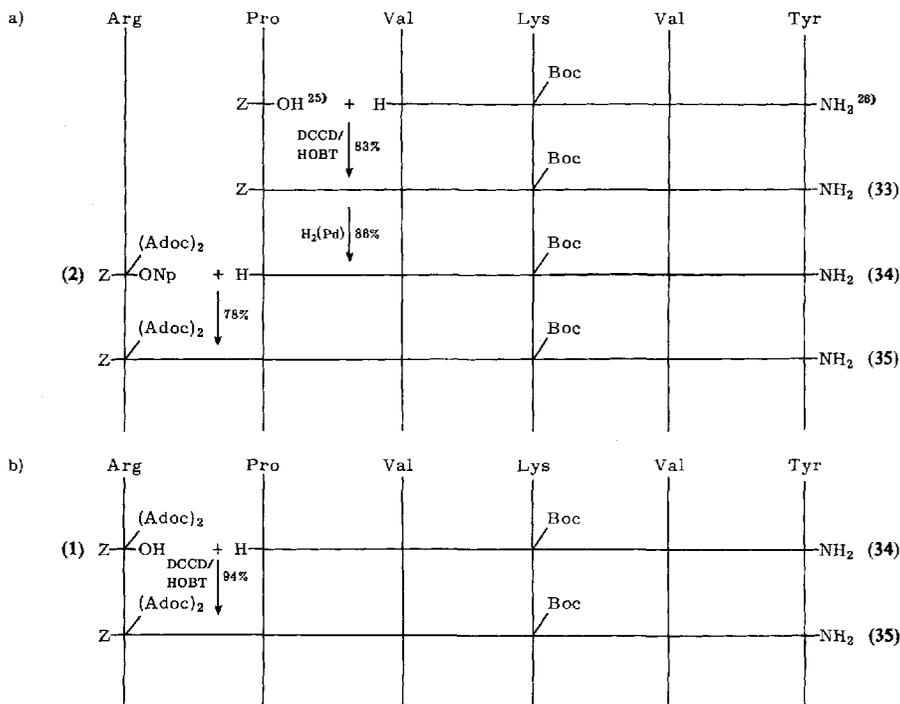
b)  $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>.

c)  $c = 0.9$  in CHCl<sub>3</sub>.

L-Glutaminsäure- $\gamma$ -tert.-butylester<sup>22)</sup> in hohen Ausbeuten die Bis-arginyl-tripeptide **29** und **30**. Die Beständigkeit der Adamantyl-(1)-oxycarbonyl-Gruppe gegen katalytische Hydrierung erlaubte die Überführung von  $N^{\alpha}$ -Benzyloxycarbonyl- $N^{\delta,\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin-[4-nitro-benzylester] (**15**) in  $N^{\delta,\omega}$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin (**27**) und von Benzyloxycarbonyl-L-prolyl- $N^{\delta,\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin-amid (**31**) in das  $N^{\alpha}$ -ungeschützte  $N^{\delta,\omega}$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-tripeptid-amid **32**.

Die Adamantylloxycarbonyl-Schutzgruppe bewährte sich besonders zur Synthese höherer  $N^G$ -geschützter argininhaltiger Peptide. So konnte in hoher Ausbeute  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N^\delta$ - $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-prolyl-L-valyl-L- $N^\epsilon$ -tert.-butyloxycarbonyl-L-lyl-L-valyl-tyrosin-amid (**35**) (Sequenz 18–23 von ACTH) hergestellt werden, wobei in der letzten Stufe die Umsetzung mit  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N^\delta$ - $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**1**) nach der Carbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol-Methode<sup>23)</sup> eine höhere Ausbeute lieferte als mit dem entspr. 4-Nitro-phenylester **2** (s. Schema 1).

Schema 1. Synthese von Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub> (**35**) auf den Wegen a) und b)



DCCD – Dicyclohexylcarbodiimid; HOBT – 1-Hydroxy-benzotriazol.

Die Synthese des Nonapeptids **44** der Sequenz 1–9 des C-Peptids des Schweine-Proinsulins ([GIN<sup>35</sup>]Proinsulin(S)-(31–39)-nonapeptid)<sup>27, \*)</sup>, das am Aminoende zwei Arginin-Reste enthält, verlief beim schrittweisen Aufbau gemäß a) in Schema 2 bis zum Benzyloxycarbonyl-octapeptid **43** planmäßig; die reinen Zwischenstufen fielen in hohen Ausbeuten an. Bei der Freisetzung der  $\alpha$ -Aminogruppe in **43** durch

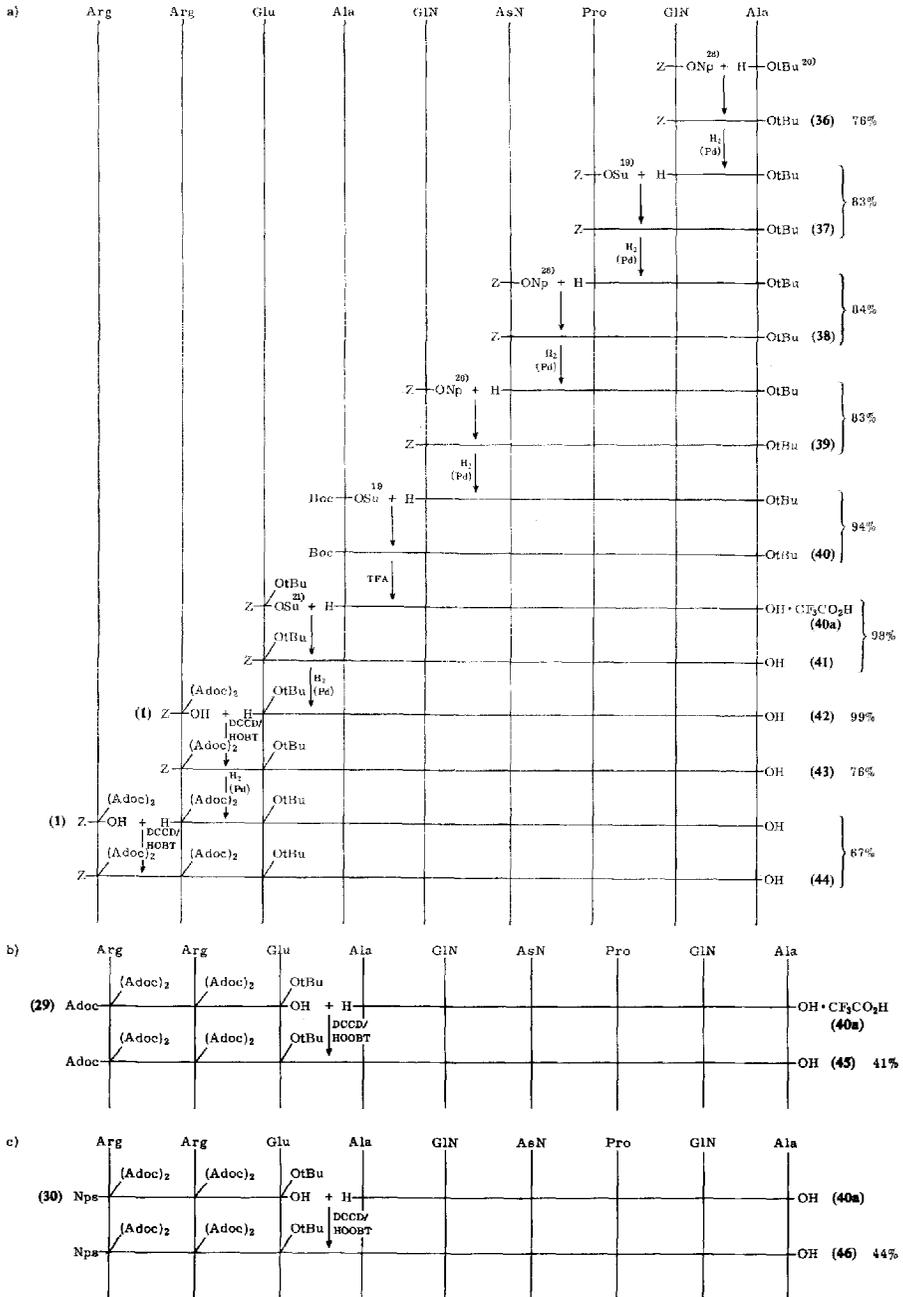
\*) Im Schweine-Proinsulin ist Position 35 nicht durch GIN, sondern durch Glu besetzt (Mitteil. von R. E. Chance).

25) A. Berger, J. Kurtz und E. Katchalski, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5552 (1954); W. Graßmann und E. Wünsch, Chem. Ber. **91**, 462 (1958).

26) K. Sturm, R. Geiger und W. Siedel, Chem. Ber. **97**, 1197 (1964).

27) Vgl. R. Geiger, G. Jäger, W. König und A. Volk, Z. Naturforsch. **24b**, 999 (1969).

Schema 2. Synthese von  $N^\alpha$ -Z-,  $N^\alpha$ -Adoc- und  $N^\alpha$ -Nps-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Glu(OtBu)-Ala-Gln-Asn-Pro-Gln-Ala-OH (44 - 46)



DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid; HOBT = 1-Hydroxy-benzotriazol; HOBT = 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin; TFA = Trifluoressigsäure.

katalytische Hydrierung in Eisessig/Wasser trat jedoch ein ninhydrin-negatives Nebenprodukt auf, und die weitere Umsetzung mit dem Arginin-Derivat **1** nach Aktivierung mit Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxy-benzotriazol<sup>23)</sup> führte nicht zum völlig reinen Nonapeptid **44**. Einheitliches  $N^\alpha$ -[Adamantyl-oxo-(1)-carbonyl]-nonapeptid **45** entstand bei der Fragmentkondensation unter Verwendung der Teilstücke 1–3 (**29**) und 4–9 (**40a**), wobei **29** mit Dicyclohexylcarbodiimid und 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin<sup>24)</sup> (s. unter b) im Schema 2) aktiviert wurde. In gleicher Weise entstand mit **30** das  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta$ , $N^\omega$ -tetrakis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-nonapeptid **46** gemäß c) in Schema 2.

Das Auftreten des ninhydrin-negativen Nebenprodukts bei der katalytischen Hydrierung des Benzyloxycarbonyl-octa-peptids **43** in wäßriger Essigsäure veranlaßte uns zu Untersuchungen über mögliche Umlagerungen von  $N^\delta$ , $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-arginin-Derivaten mit freier  $\alpha$ -Aminogruppe. Wir prüften dünn-schicht-chromatographisch, ob  $N^\delta$ , $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**6**) und das entspr. Dimethylamid **13** in verschiedenen Lösungsmitteln mit oder ohne Zusatz von Säure bzw. Base beim Stehenlassen bei Raumtemperatur Umwandlungen unterworfen sind (s. Tab. 2).

Tab. 2. Umlagerungen von  $N^\delta$ , $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-arginin-Derivaten

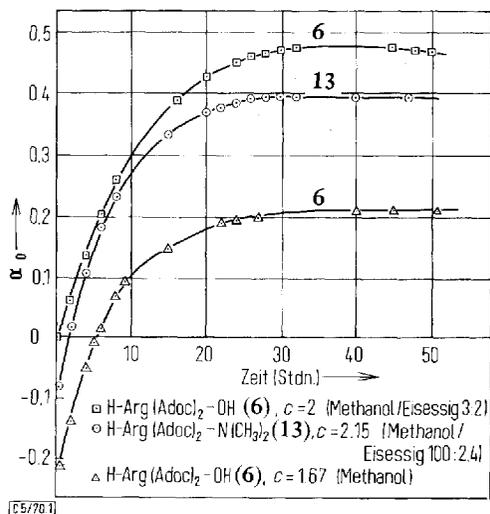
Reaktionsmedium	H-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -OH ( <b>6</b> )	H-Arg(Adoc) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>13</b> )
Methanol	+	--
Methanol/Eisessig (6 : 1)	+	+
Methanol + HCl	--	--
Methanol + Triäthylamin	+	--
Methanol + Natriumacetat	+	--
Dimethylacetamid	(schwer löslich)	--
Eisessig	+	+
90proz. Essigsäure	+	+

+ Umlagerung; -- keine Umlagerung.

Das ninhydrin-positive Arginin-Derivat **6** vom  $R_F$ -Wert 0.64 geht in reinem Methanol sowie in Gegenwart von Essigsäure bzw. in reiner oder 90proz. wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur im Verlauf von ca. zwei Tagen in eine ninhydrin-negative Substanz vom  $R_F$ -Wert 0.75 (Chloroform/Methanol 8 : 3; Dünnschichtfertigplatte Kieselgel F, Merck) über. Diese Umwandlung vollzog sich ebenfalls, wenn auch langsamer, in Gegenwart von Triäthylamin bzw. Natriumacetat.  $N^\delta$ , $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-dimethylamid (**13**) vom  $R_F$ -Wert 0.84 veränderte sich in reinem Methanol, Dimethylacetamid und außerdem in Chloroform auch auf Zusatz von Triäthylamin bzw. Natriumacetat nicht, lagerte sich aber in Gegenwart von Essigsäure sowie in reiner bzw. 90proz. Essigsäure in eine ninhydrin-negative Substanz mit  $R_F$  0.95 (Chloroform/Methanol 8 : 3) um. Die Zugabe von 1–2 Äquivalenten Chlorwasserstoff verhinderte die Umlagerung beider Substanzen, rief aber beträchtliche Zersetzung hervor.

<sup>28)</sup> M. Bodanszky und V. du Vigneaud, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5688 (1959).

Den zeitlichen Verlauf der Umwandlung zeigt die Abbild., aus der sich Umwandlungszeiten von ca. 26–30 Stdn. für das Dimethylamid **13** in Methanol/Essigsäure bzw. von 36–40 Stdn. für das Arginin-Derivat **6** mit freier Carboxylgruppe in Methanol/Essigsäure bzw. reinem Methanol ergeben, wobei in der mit Essigsäure versetzten Lösung die Reaktion etwas früher beendet war.

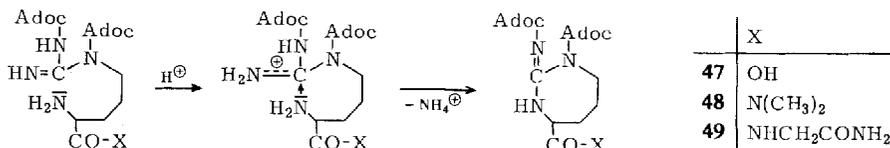


Zeitlicher Verlauf der Umlagerung der  $N^{\delta},N^{\omega}$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-arginin-Derivate

Für das aus **13** hervorgehende ninhydrin-negative Umlagerungsprodukt (**48**) wurde osmotrisch ein Mol.-Gewicht von 538 und durch Titration mit Perchlorsäure in Eisessig ein Mol.-Gewicht von 554 ermittelt. Diese Werte liegen nur wenig tiefer als das Mol.-Gewicht 567 der Ausgangssubstanz **13**; demnach sind die großen Adamantyl-oxycarbonyl-Reste noch im Molekül vorhanden. Wie die Elementaranalyse anzeigt, ist die Verbindung **48** gegenüber **13** um  $\text{NH}_3$  ärmer. Diese Befunde deuten auf eine Umlagerung hin, die wie beim  $N^G$ -Nitro-arginin unter Ammoniakabspaltung zu einem Derivat des 2-Imino-4-carboxy-1.3-diaza-cycloheptans führen müßte<sup>29)</sup>. Der Vergleich der Umlagerungsprodukte bestätigte diese Annahme, denn die aus **6** entstandene Verbindung **47**, die in ihrem IR-Spektrum dem Umlagerungsprodukt **48** sehr ähnlich ist, stimmte nach Entfernung der Adamantyl-oxycarbonyl-Gruppen mit dem nach Paul und Mitarbb. aus der Nitro-Verbindung durch katalytische Hydrierung erhältlichen 2-Imino-4-carboxy-1.3-diaza-cycloheptan<sup>29)</sup> IR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch überein.

Offenbar werden die Umlagerungen der  $N^{\delta},N^{\omega}$ -Bis-adamantyl-oxycarbonyl-Verbindungen in schwach saurer Lösung durch Protonen, die entweder von der zugesetzten schwachen Säure oder von der Verbindung selbst stammen, ausgelöst bzw. katalytisch beschleunigt. Starke Säure verhindert durch Blockierung der  $\alpha$ -Aminogruppe die Reaktion, die durch einen Angriff der  $\alpha$ -Aminogruppe auf das C-Atom der Guanidinogruppe eingeleitet wird:

<sup>29)</sup> R. Paul, G. W. Anderson und F. M. Callahan, J. org. Chemistry **26**, 3347 (1961).



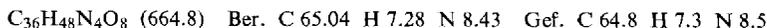
In gleicher Weise lagern sich  $N^\alpha$ -ungeschützte Arginyl-peptide, z. B. das ninhydrin-positive  $N^\delta, N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin-amid vom  $R_F$ -Wert 0.65, das bei der katalytischen Hydrierung von **14** in Methanol entsteht, in Gegenwart von Essigsäure in das ninhydrin-negative  $N^\alpha$ -{3-[Adamantyl-(1)-oxycarbonylimino]-4-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-2.4-diaza-cycloheptylcarbonyl}-glycin-amid (**49**) vom  $R_F$ -Wert 0.83 (Chloroform/Methanol 8 : 3) um. Da auch die katalytische Hydrierung von **15** in Methanol von einer Umlagerung begleitet ist, erhält man **27** nach Reinigung nur in 60proz. Ausbeute. Nach unseren Beobachtungen verändert sich auch  $N^\delta, N^\omega$ -Bis-benzyloxycarbonyl-L-arginin<sup>12)</sup> in methanolischer Lösung, wobei jedoch mehrere neue Verbindungen entstehen.

## Beschreibung der Versuche

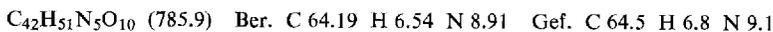
Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Die spezif. Drehwerte wurden im Polarimeter 141 von Perkin-Elmer gemessen. Die Reinheitsprüfung aller Substanzen erfolgte dünn-schichtchromatographisch in mehreren Systemen. Sämtliche Produkte wurden i. Hochvak. über Phosphorpentoxid getrocknet.

### A. $N^\delta, N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-Derivate und -Peptide

1.  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (**1**): Zu 20.7 g (67 mMol) *Z-Arg-OH*<sup>14)</sup> in 40 ccm Dioxan und 134 ccm 2*n* NaOH werden unter Vibrieren bei 6–8° im Verlauf von 1 Stde. gleichzeitig 200 ccm 2*n* NaOH und 57.4 g (268 mMol) frisch hergestelltes 1-Chlorformyloxy-adamantan<sup>13)</sup> („1-Adamantyl-oxycarbonylchlorid“<sup>13)</sup>) in 50 ccm Dioxan getropft. Nach 3 stdg. Nachvibrieren bei 5–8° wird zentrifugiert und der Rückstand mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das ätherische Filtrat wird i. Vak. bis fast zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Petroläther verrieben, abgesaugt, mit Petroläther gewaschen, zusammen mit obigem Rückstand in Wasser suspendiert und mit 0.5*m* Citronensäure auf pH 2–3 angesäuert. Die freigesetzte Säure wird in Äther aufgenommen und der Ätherextrakt nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der zurückbleibende Schaum wird aus Methanol/Wasser kristallisiert. Ausb. 39.2–41.1 g (88–92%), Schmp. 120–122° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +20.8° ( $c = 1$ ; in Chloroform).



2.  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[4-nitro-phenylester] (**2**): Die Lösung von 6.65 g (10 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (**1**) und 1.53 g (11 mMol) 4-Nitro-phenol in 17 ccm Essigester wird bei –10° mit 2.06 g (10 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt, dann 15 Stdn. bei 2° und anschließend 2 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Nach Abkühlen auf –10° wird vom Harnstoff abgesaugt, mit wenig auf –10° abgekühltem Essigester gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird zweimal mit Methanol verrieben, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 6.52 g (83%), Schmp. 96–99°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –13.8° ( $c = 1$ ; in Chloroform).



3.  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N^\delta$ - $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[N-hydroxy-succinimidester] (3): 3.32 g (5 mMol) Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH (1) werden mit 0.63 g (5.5 mMol) N-Hydroxy-succinimid und 1.03 g (5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ccm Essigester wie unter 2. umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.03 g (80%), Schmp. 130–135° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +10.1° (c = 1; in Chloroform).

C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (761.9) Ber. C 63.06 H 6.75 N 9.19 Gef. C 62.8 H 6.8 N 9.2

4.  $N^\alpha$ -[4-Methoxy-benzyloxycarbonyl]- $N^\delta$ - $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (4): 5.25 g (15.5 mMol) pMZ-Arg-OH<sup>12</sup> werden in 11 ccm Dioxan und 31 ccm 2n NaOH unter Vibrieren mit 13.3 g (62 mMol) 1-Chlorformyloxy-adamantan<sup>13</sup> in 13 ccm Dioxan und 46.5 ccm 2n NaOH wie unter 1. umgesetzt. Nach dem Ansäuern mit Citronensäure extrahiert man das Produkt mit Essigester. Ausb. 9.34 g (87%), Schmp. 110–112° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +16.1° (c = 1; in Chloroform).

C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (694.8) Ber. C 63.96 H 7.25 N 8.06 Gef. C 63.8 H 7.3 N 8.1

5.  $N^\alpha$ -[4-Methoxy-benzyloxycarbonyl]- $N^\delta$ - $N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[N-hydroxy-succinimidester] (5): 3.47 g (5 mMol) pMZ-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH (4) werden in 10 ccm Essigester mit 0.63 g (5.5 mMol) N-Hydroxy-succinimid und 1.03 g (5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid wie unter 2. umgesetzt. Ausb. 3.03 g (77%), Schmp. 113–117°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +7.8° (c = 1; in Chloroform).

C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub> (791.9) Ber. C 62.18 H 6.75 N 8.84 Gef. C 61.9 H 6.8 N 8.9

6.  $N^\delta$ - $N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (6): 13.3 g (20 mMol) Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH (1) werden in 100 ccm 90proz. Essigsäure in Gegenwart von Palladiumschwarz 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird die Lösung i. Vak. eingedampft; das Produkt kristallisiert aus Methanol/Wasser, wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über Phosphor-pentoxid getrocknet und schließlich mit Methanol/Äther verrieben. Ausb. 8.78 g (80%), Schmp. 176° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –28.9° (c = 1; in Chloroform).

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O (548.7) Ber. C 61.29 H 8.08 N 10.21 Gef. C 61.1 H 8.3 N 10.3

7.  $N^\alpha$ - $N^\delta$ - $N^\omega$ -Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (7)

a) 8.4 g (40 mMol) H-Arg-OH·HCl werden in 40 ccm 1n NaOH und 20 ccm Dioxan unter Vibrieren im Verlauf von 30 Min. gleichzeitig mit 9.46 g (44 mMol) 1-Chlorformyloxy-adamantan<sup>13</sup> und 23 ccm 2n NaOH versetzt. Das Vibrieren wird fortgesetzt und der dicke Brei mit 100 ccm Eiswasser, 15 ccm Dioxan und 50 ccm Äther verdünnt. Nach 2.5 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt, mit eiskaltem Wasser und Äther gewaschen und über Phosphor-pentoxid i. Hochvak. getrocknet: 13.52 g (90%) Adoc-Arg-ONa, das nach dem Chromatogramm bereits geringe Mengen Adoc-Arg(Adoc)-ONa und Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-ONa enthält. Das Natriumsalz (13.52 g = 36.2 mMol) wird in 75 ccm 2n NaOH und 45 ccm Dioxan suspendiert. Bei 10° werden unter Vibrieren gleichzeitig im Verlauf von 30 Min. 31.95 g (150 mMol) 1-Chlorformyloxy-adamantan und 110 ccm 2n NaOH zugegeben. Nach 2stdg. Nachrühren wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äther verrieben, erneut abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Salz wird in verd. Citronensäure vom pH 3 verrieben und die freigesetzte Säure in Essigester aufgenommen. Die Essigester-Lösung wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol/Wasser Ausb. 10.8 g (42%), Zers.-P. 140–142°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +14.7° (c = 1; in Chloroform).

C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (708.9) Ber. C 66.08 H 7.96 N 7.90 Gef. C 66.3 H 8.2 N 8.0

b)  $\alpha$  N-[Adamantyl-(1)-oxycarbonyloxy]-succinimid (7a): Zu 21.5 g (100 mMol) 1-Chlorformyloxy-adamantan<sup>13</sup> und 15.0 g (130 mMol) N-Hydroxy-succinimid in 100 ccm Dioxan werden unter Rühren bei 0° 8.2 ccm (100 mMol) Pyridin in 65 ccm Dioxan getropft. Dann wird 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, filtriert, mit wenig Dioxan gewaschen und das Filtrat

i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Die Kristalle werden mit absol. Äther ausgekocht. Ausb. 15.48 g. Die methanolische Mutterlauge wird i. Vak. eingedampft, das Öl in Methanol/Wasser zum Kristallisieren gebracht, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit absol. Äther ausgekocht (4.11 g); Gesamtausb. 19.59 g (67%), Schmp. 140–141°.

$C_{15}H_{19}NO_5$  (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 N 4.78 Gef. C 61.2 H 6.4 N 5.0

β) 1.47 g (5 mMol) *Adoc-OSu* (7a) und 2.75 g (5 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH · H<sub>2</sub>O* (6) werden in 50 ccm Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 0.7 ccm (5 mMol) *Triäthylamin* bei 0° und 17stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst und das Produkt mit verd. *Citronensäure* ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.54 g (quantitativ), Schmp. 158–160° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +15.7° ( $c = 1$ ; in Chloroform). Die Substanz stimmt mit der unter a) erhaltenen chromatographisch überein.

8.  $N^\alpha, N^\delta, N^\omega$ -*Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[4-nitro-phenylester]* (8): Die Lösung von 2.84 g (4 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (7) und 0.61 g (4.4 mMol) *4-Nitro-phenol* in 10 ccm Essigester wird bei –10° mit 0.83 g (4 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Der Ansatz steht 15 Stdn. bei 0° und 1 Sde. bei Raumtemp. Nach Abkühlen auf –10° wird vom Harnstoff abgesaugt, mit kaltem Essigester gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup kristallisiert aus Methanol durch Zusatz von Wasser. Ausb. 2.67 g (80%), Schmp. 140–143° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –13.8° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{45}H_{59}N_5O_{10}$  (830.0) Ber. C 65.12 H 7.17 N 8.43 Gef. C 65.2 H 7.4 N 8.3

9.  $N^\alpha, N^\delta, N^\omega$ -*Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[N-hydroxy-succinimidester]* (9): 2.84 g (4 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (7), 0.51 g (4.4 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* und 0.83 g (4 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* werden in 10 ccm Essigester wie unter 8. umgesetzt. Ausb. 3.02 g (95%), Schmp. 153–154° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –2.8° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{43}H_{59}N_5O_{10}$  (796.0) Ber. C 63.63 H 7.47 N 8.80 Gef. C 63.9 H 7.7 N 8.6

10.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta, N^\omega$ -*bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin* (10): Die Suspension von 7.96 g (14.5 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH · H<sub>2</sub>O* (6) in 60 ccm Dioxan und 7.25 ccm 2*n* NaOH wird gleichzeitig im Verlauf von 20 Min. mit 3.12 g (16.5 mMol) 2-Nitro-phenylsulfenylchlorid und 9 ccm 2*n* NaOH versetzt. Nach halbst. Nachrühren wird die Lösung in 500 ccm Wasser gegossen, die entstandene Suspension mit *Citronensäure* auf pH 3 gebracht, das Produkt in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase noch mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 7.70 g (78%), Schmp. 115–120° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –3.5° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{34}H_{45}N_5O_8S$  (683.8) Ber. C 59.72 H 6.63 N 10.24 S 4.69

Gef. C 59.5 H 6.6 N 10.1 S 5.0

11.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta, N^\omega$ -*bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[N-hydroxy-succinimidester]* (11): Die Lösung von 6.84 g (10 mMol) *Nps-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (10) und 1.38 g (12 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* in 50 ccm Essigester wird bei –5° mit 2.06 g (10 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* 18 Stdn. bei 0° und 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach anschließendem Abkühlen auf 0° wird vom ausgefallenen Harnstoff abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand dreimal mit wenig Methanol verrieben und durch Behandeln mit Wasser kristallisiert. Ausb. 6.25 g (80%), Schmp. 128–131° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –29.8° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{38}H_{48}N_6O_{10}S$  (780.9) Ber. C 58.45 H 6.20 N 10.76 S 4.11

Gef. C 58.7 H 6.5 N 11.0 S 4.3

12. *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>δ</sup>.*N*<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginin-dimethylamid (12): Die Suspension von 5.32 g (8 mMol) *Z*-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH (1) in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran wird bei 0° mit 12.1 ccm (8.8 mMol) 0.73 *m* Dimethylamin-Lösung in Tetrahydrofuran, 1.08 g (8 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol und 1.65 g (8 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach halbst. Rühren bei Raumtemp. wird vom Harnstoff abgesaugt, mit wenig kaltem Tetrahydrofuran gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Essigester auf eine mit neutralem Aluminiumoxid gefüllte Säule gegeben und mit Essigester eluiert. Nach Eindampfen des Eluats aus Methanol/Wasser Ausb. 4.96 g (90%), Schmp. 125–130° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +18.8° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (691.9) Ber. C 65.97 H 7.72 N 10.12 Gef. C 65.8 H 7.7 N 10.1

13. *N*<sup>δ</sup>.*N*<sup>ω</sup>-Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginin-dimethylamid (13): 1.04 g (1.5 mMol) *Z*-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (12) werden in 60 ccm Methanol in Gegenwart von Palladiumschwarz 40 Min. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird die Lösung i. Vak. eingeengt und das kristalline Rohprodukt aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.75 g (88%), Schmp. 110–113° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +15.2° (*c* = 0.9; in Chloroform).

C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (566.8) Ber. C 63.58 H 8.36 N 12.36 Gef. C 63.3 H 8.6 N 12.6

14. *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>δ</sup>.*N*<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginyl-glycin-amid (14): Zu 3.81 g (5 mMol) *Z*-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu (3) und 0.55 g (5 mMol) *H*-Gly-NH<sub>2</sub> · HCl<sup>16)</sup> in 16 ccm Dimethylformamid werden bei 0° 0.69 ccm (5 mMol) Triäthylamin gegeben. Man rührt 3 1/2 Stdn. bei Raumtemp. und dampft nach Abfiltrieren i. Hochvak. ein. Der sirupartige Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit verd. Citronensäure. Das Dipeptid wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.42 g (93%), Schmp. 130–135° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +12.0° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> · H<sub>2</sub>O (738.9) Ber. C 61.77 H 7.37 N 11.37 Gef. C 61.5 H 7.3 N 11.0

15. *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>δ</sup>.*N*<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginyl-glycin-[4-nitro-benzylester] (15): Die Lösung von 6.65 g (10 mMol) *Z*-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH (1) und 1.50 g (11 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol in 20 ccm Dimethylformamid wird bei 0° mit 2.08 g (10 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 1 Stde. bei 0° sowie 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird vom Harnstoff abgesaugt und mit 20 ccm Dimethylformamid gewaschen. Im Filtrat werden 2.91 g (10 mMol) *H*-Gly-ONb · HBr<sup>17)</sup> gelöst. Die Lösung wird bei 0° mit 1.4 ccm (10 mMol) Triäthylamin versetzt und nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. i. Hochvak. eingedampft. Beim Verreiben mit Wasser kristallisiert das Produkt aus und wird mit Wasser, verd. Citronensäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und aus heißem Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.92 g (81%), Schmp. 126° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +6.7° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> (858.0) Ber. C 63.00 H 6.70 N 9.80 Gef. C 63.4 H 6.7 N 10.1

16. *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>δ</sup>.*N*<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginyl-*N*<sup>im</sup>-piperidinocarbonyl-*L*-histidin (16): 1.52 g (2 mMol) *Z*-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu (3) und 0.53 g (2 mMol) *H*-His(Ppc)-OH<sup>18)</sup> werden in 20 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Tetrahydrofuran bei 0° mit 0.28 ccm (2 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach 6stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und der sirupartige Rückstand in Methanol gelöst. Auf Zugabe von wäßr. Citronensäure-Lösung fällt das Produkt aus, das abgesaugt, mit Citronensäure-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester/Äther/Petroläther umgefällt wird. Ausb. 1.39 g (75%), Schmp. 104–106° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +35.7° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>48</sub>H<sub>64</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (922.1) Ber. C 62.52 H 7.11 N 12.15 Gef. C 62.6 H 7.2 N 11.8

17. *Benzylloxycarbonyl-L-prolyl-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (17)*: Die Lösung von 5.49 g (10 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·H<sub>2</sub>O (6)* und 3.46 g (10 mMol) frisch hergestelltem *Z-Pro-OSu*<sup>19)</sup> in 20 ccm Dimethylformamid wird bei 0° mit 1.38 ccm (10 mMol) *Triäthylamin* versetzt und nach 12 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. i. Hochvak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol/Wasser. Ausb. 7.37 g (96%), Schmp. 117–120° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.7° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O (770.9) Ber. C 63.88 H 7.32 N 9.09 Gef. C 63.7 H 7.3 N 9.2

18. *Benzylloxycarbonyl-L-prolyl-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin-[N-hydroxy-succinimidester] (18)*: 6.86 g (8.9 mMol) *Z-Pro-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·1/2 H<sub>2</sub>O (17)* werden in 30 ccm Essigester mit 1.25 g (10.8 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* und 1.86 g (9 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* wie unter 2. umgesetzt. Ausb. 6.17 g (81%), Schmp. 130–132°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -26.9° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>45</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> (859.0) Ber. C 62.92 H 6.81 N 9.78 Gef. C 62.7 H 6.5 N 9.8

19. *tert.-Butylloxycarbonyl-L-prolyl-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (19)*: 0.16 g (0.5 mMol) *Boc-Pro-OSu*<sup>19)</sup> und 0.28 g (0.5 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·H<sub>2</sub>O (6)* werden in 5 ccm Dimethylformamid und 3 ccm Tetrahydrofuran bei 0° mit 0.07 ccm (0.5 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 17 stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung i. Hochvak. eingengt und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.32 g (85%), Schmp. 135° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -19.6° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>·11/2 H<sub>2</sub>O (754.9) Ber. C 60.46 H 8.01 N 9.28 Gef. C 60.5 H 7.8 N 9.2

20. *N<sup>α</sup>-[4-Methoxy-benzylloxycarbonyl]-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (20)*: 1.19 g (1.5 mMol) *pMZ-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu (5)* und 0.82 g (1.5 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·H<sub>2</sub>O (6)* werden in 15 ccm Dimethylformamid bei 0° mit 0.21 ccm *Triäthylamin* versetzt und dann 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen i. Hochvak. wird der Rückstand in Methanol/wäßr. *Citronensäure* verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.71 g (93%), Schmp. 123–125° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +36.1° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>65</sub>H<sub>90</sub>N<sub>8</sub>O<sub>14</sub>·H<sub>2</sub>O (1225.5) Ber. C 63.70 H 7.57 N 9.14 Gef. C 63.5 H 7.7 N 9.4

21. *N<sup>α</sup>.N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-valin-tert.-butylester (21)*

a) 0.40 g (0.5 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu (9)* und 0.11 g (0.5 mMol) *H-Val-OtBu·HCl*<sup>20)</sup> werden in 3 ccm Dimethylformamid bei 0° mit 0.07 ccm (0.5 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 15 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (81%), Schmp. 142–143° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +4.5° (*c* = 1; in Chloroform).

C<sub>48</sub>H<sub>73</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (864.2) Ber. C 66.72 H 8.52 N 8.10 Gef. C 66.4 H 8.6 N 7.9

b) 0.42 g (0.5 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-ONp (8)* werden mit 0.11 g (0.5 mMol) *H-Val-OtBu·HCl*<sup>20)</sup> wie unter a) umgesetzt. Ausb. 0.38 g (88%), Schmp. 141–143° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +2.5° (*c* = 1; in Chloroform); Gef. N 8.1

22. *N<sup>α</sup>.N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-N<sup>δ</sup>.N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (22)*: Die Lösung von 1.99 g (2.5 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu (9)* und 1.38 g (2.5 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·H<sub>2</sub>O (6)* in 25 ccm Tetrahydrofuran und 25 ccm Dimethylformamid wird bei 0° mit 0.35 ccm (2.5 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 3 stdg. Rühren bei Raumtemp. und 15 stdg. Stehenlassen wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und der Rückstand mit Methanol/verd. *Citronensäure* verrieben. Die abgesaugten Kristalle werden mit Citronensäure und anschließend mit Wasser gewaschen, trockengesaugt und

mit Methanol verrieben. Ausb. 2.83 g (91%), Schmp. 177–178° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +18.2° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{67}H_{96}N_8O_{13} \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  (1248.6) Ber. C 64.45 H 7.99 N 8.98 Gef. C 64.4 H 7.8 N 9.0

23.  $N^\alpha, N^\delta, N^\omega$ -Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin- $N$ -hydroxy-succinimidester (23): 2.44 g (1.8 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-OH ·  $1\frac{1}{2} H_2O$  (22) werden mit 0.23 g (2.0 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* und 0.41 g (2.0 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 8 ccm Essigester und 8 ccm Tetrahydrofuran wie unter 2. umgesetzt. Ausb. 2.30 g (95%), Schmp. 156–159° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –2.6° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{71}H_{99}N_9O_{15} \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  (1345.7) Ber. C 63.42 H 7.64 N 9.38 Gef. C 63.3 H 7.6 N 9.4

24.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin-[4-nitro-benzylester] (24): Die Lösung von 0.78 g (1 mMol) *Nps-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*OSu* (11) und 0.29 g (1 mMol) *H-Gly-ONb · HBr*<sup>17)</sup> in 5 ccm Dimethylformamid wird bei 0° mit 0.14 ccm (1 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 6stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird i. Hochvak. eingedampft und der ölige Rückstand mit Wasser verrieben. Die abgesaugten Kristalle werden aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.67 g (75%), Schmp. 118–120°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –26.9° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{43}H_{53}N_7O_{11}S \cdot H_2O$  (894.0) Ber. C 57.77 H 6.20 N 10.97 S 3.59

Gef. C 57.9 H 6.0 N 10.8 S 3.9

25.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin (25): Zu 3.90 g (5 mMol) *Nps-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*OSu* (11) und 2.75 g (5 mMol) *H-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-OH ·  $H_2O$  (6) in 50 ccm Tetrahydrofuran und 50 ccm Dimethylformamid werden bei 0° 0.7 ccm (5 mMol) *Triäthylamin* gegeben und die Lösung 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird mit Methanol/verd. *Citronensäure* und nach Trocknen mit Methanol verrieben. Ausb. 5.08 g (84%), Schmp. 170–173° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +7.0° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{62}H_{85}N_9O_{13}S \cdot H_2O$  (1214.5) Ber. C 61.37 H 7.14 N 10.39 S 2.64

Gef. C 61.4 H 7.2 N 10.3 S 2.9

26.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin- $N$ -hydroxy-succinimidester (26): Aus 1.21 g (1 mMol) *Nps-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-OH ·  $H_2O$  (25), 0.138 g (1.2 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* und 0.21 g (1 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 15 ccm Essigester wie unter 2. Ausb. 1.07 g (82%), Schmp. 149–150° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –12.5° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{66}H_{88}N_{10}O_{15}S \cdot H_2O$  (1311.6) Ber. C 60.44 H 6.91 N 10.68 S 2.45

Gef. C 60.2 H 6.9 N 10.9 S 2.6

27.  $N^\delta, N^\omega$ -Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin (27): 5.15 g (6 mMol) *Z-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*Gly-ONb* (15) werden in 70 ccm Methanol in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 2 Stdn. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird die Lösung i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand aus Äthanol mit Wasser kristallin ausgefällt. Das abgesaugte Produkt wird in Essigester/Äther verrieben. Ausb. 2.14 g (60%), Schmp. 153–154° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +17.6° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{30}H_{45}N_5O_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (596.7) Ber. C 60.39 H 7.60 N 11.74 Gef. C 60.7 H 7.9 N 11.4

28. *Benzyl*oxycarbonyl-L-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycin (28): 0.60 g (1 mMol) *H-Arg(Adoc)*<sub>2</sub>-*Gly-OH* ·  $\frac{1}{2} H_2O$  (27) läßt man mit 0.43 g (1 mMol) *Z-Glu(OtBu)-OSu*<sup>21)</sup> in 8 ccm Dimethylformamid in Gegenwart von 0.14 ccm

(1 mMol) *Triäthylamin* 3 Stdn. reagieren. Dann wird i. Hochvak. das Lösungsmittel entfernt und der sirupartige Rückstand mit verd. *Citronensäure* verrieben. Die abgesaugten Kristalle werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.84 g (92%), Schmp. 110–116° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +8.9° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{47}H_{66}N_6O_{12} \cdot 1/2 H_2O$  (916.1) Ber. C 61.62 H 7.38 N 9.17 Gef. C 61.6 H 7.6 N 9.0

29.  $N^\alpha, N^\delta, N^\omega$ -*Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-N^\delta, N^\omega*-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-glutaminsäure- $\gamma$ -*tert.*-butylester (29): 0.73 g (3.6 mMol) *H-Glu(OtBu)-OH*<sup>22</sup> und 2.38 g (1.77 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu \cdot 1/2 H\_2O* (23) in 20 ccm Dimethylformamid werden in Gegenwart von 0.25 ccm (1.8 mMol) *Triäthylamin* 6 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach 15 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird filtriert, mit Dimethylformamid gewaschen und das Filtrat i. Hochvak. eingengt. Der ölige Rückstand wird mit Methanol/verd. *Citronensäure* verrieben, nach kurzem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.23 g (87%), Schmp. 162–165° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +2.3° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{76}H_{111}N_9O_{16} \cdot 2 H_2O$  (1442.8) Ber. C 63.27 H 8.03 N 8.74 Gef. C 63.1 H 8.0 N 8.7

30.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfonyl]- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^\delta, N^\omega$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-glutaminsäure- $\gamma$ -*tert.*-butylester (30): Aus 2.59 g (1.97 mMol) *Nps-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu \cdot H\_2O* (26) und 0.815 g (4 mMol) *H-Glu(OtBu)-OH*<sup>22</sup> in 55 ccm Dimethylformamid in Gegenwart von 0.28 ccm (2 mMol) *Triäthylamin* wie unter 29. Das Rohprodukt wird in Methanol verrieben. Ausb. 2.44 g (88%), Schmp. 153 bis 155° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -2.0° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{71}H_{100}N_{10}O_{16}S \cdot 2 H_2O$  (1417.8) Ber. C 60.15 H 7.39 N 9.88 S 2.26

Gef. C 60.2 H 7.4 N 10.1 S 2.3

31. *Benzyloxycarbonyl-L-prolyl-N^\delta, N^\omega*-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycinamid (31): Die Lösung von 6.01 g (7 mMol) *Z-Pro-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OSu* (18) und 0.78 g (7 mMol) *H-Gly-NH\_2 \cdot HCl*<sup>16</sup> in 15 ccm Dimethylformamid wird bei 0° mit 0.97 ccm (7 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 15 stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die filtrierte Lösung i. Hochvak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser umgefällt. Ausb. 5.42 g (95%), Schmp. 134–136° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -32.6° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{43}H_{59}N_7O_9$  (818.0) Ber. C 63.14 H 7.27 N 11.99 Gef. C 62.8 H 7.1 N 11.8

32. *L-Prolyl-N^\delta, N^\omega*-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-glycinamid (32): 2.45 g (3 mMol) *Z-Pro-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Gly-NH\_2* (31) werden in 60 ccm Methanol und 20 ccm *N,N*-Dimethylacetamid 1 1/2 Stdn. in Gegenwart von *Palladiumschwarz* hydriert. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert und i. Hochvak. eingedampft. Aus Methanol/Wasser Ausb. 2.01 g (91%), Schmp. 147–149° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -14.1° ( $c = 1$ ; in Chloroform).

$C_{35}H_{53}N_7O_7 \cdot 3 H_2O$  (737.9) Ber. C 56.97 H 8.05 N 13.29 Gef. C 56.8 H 8.1 N 12.9

33. *Benzyloxycarbonyl-L-prolyl-L-valyl-N^\epsilon-*tert.*-butyloxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosinamid (33): Zu 3.0 g (12 mMol) *Z-Pro-OH*<sup>25</sup> und 1.62 g (12 mMol) *l-Hydroxy-benzotriazol* in 30 ccm Tetrahydrofuran gibt man bei -10° 2.5 g (12 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid*, hält 1 Stde. bei 0° und eine weitere Stde. bei Raumtemp., filtriert dann den Harnstoff ab und vereinigt das Filtrat mit der Lösung von 6.1 g (10 mMol) *H-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH\_2*<sup>26</sup> in 60 ccm Dimethylformamid. Nach kurzer Zeit hat sich ein Niederschlag gebildet, der nach 1 Stde. abgesaugt wird. Man wäscht ihn mit Äther und kocht ihn zur Reinigung mit Äthanol aus. Ausb. 7.0 g (83%). Zur Analyse wurde eine Probe aus Dimethylformamid/Wasser umgefällt. Zers. bei 250°.*

$C_{43}H_{63}N_7O_{10} \cdot 1/2 H_2O$  (847.0) Ber. C 61.00 H 7.62 N 11.58 Gef. C 61.1 H 7.6 N 11.3

34. *L-Prolyl-L-valyl-N<sup>ε</sup>-tert.-butyloxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosin-amid* (34): 6.78 g (8 mMol) *Z-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>* (33) werden in 100 ccm 90proz. Essigsäure an *Palladium* katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators bringt man die Lösung i. Vak. zur Trockne und destilliert mit Wasser nach. Der Rückstand wird in etwa 50 ccm Wasser suspendiert. Man rührt eine halbe Stde., stellt mit konz. *Ammoniak* auf pH 9–9.5 und saugt oder zentrifugiert den Niederschlag nach einiger Zeit ab. Nach Waschen mit etwas 1*n* NH<sub>3</sub> und Wasser sowie Trocknen i. Vak. über konz. Schwefelsäure und Kaliumhydroxid Ausb. 4.82 g (86%).

C<sub>35</sub>H<sub>57</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> (703.0) Ber. C 59.71 H 8.16 N 13.92 Gef. C 59.7 H 8.2 N 13.6

35. *N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-N<sup>δ</sup>,N<sup>ω</sup>-bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-prolyl-L-valyl-N<sup>ε</sup>-tert.-butyloxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosin-amid* (35)

a) 0.71 g (1 mMol) *H-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>* (34) und 1.02 g (1.3 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-ONp* (2) werden in 12 ccm Dimethylformamid 17 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Eindampfen der Lösung i. Hochvak. wird der sirupöse Rückstand mit absol. Äther verrieben, das kristallisierte Produkt abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 1.07 g (78%), Schmp. 210–210.5° (Zers.), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –50.5° (*c* = 1; in Eisessig).

C<sub>71</sub>H<sub>103</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>·H<sub>2</sub>O (1368.7) Ber. C 62.31 H 7.73 N 11.26

a) Gef. C 61.9 H 7.5 N 11.5

b) Gef. C 62.5 H 7.6 N 11.4

b) 1.33 g (2 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (1) und 0.3 g (2.2 mMol) *1-Hydroxy-benzotriazol* werden in 4.5 ccm Dimethylformamid bei 0° mit 0.42 g (2 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Nach 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. wird vom Harnstoff abgesaugt, mit 8 ccm Dimethylformamid gewaschen, und in das Filtrat werden bei 0° 0.71 g (1 mMol) *H-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>* (34) eingetragen. Nach 2.5 Stdn. wird filtriert und das Filtrat wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 1.29 g (94%), Schmp. 206–208° (Zers.), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –48.5° (*c* = 1; in Eisessig). Die Substanz stimmt mit der unter a) erhaltenen chromatographisch überein.

36. *Benzyloxycarbonyl-L-glutaminyl-L-alanin-tert.-butylester* (36): 7.26 g (50 mMol) *H-Ala-OtBu*<sup>20)</sup> werden in 120 ccm Dimethylformamid bei –15° mit 20.07 g (50 mMol) *Z-GIN-ONp*<sup>28)</sup> versetzt. Nach 46stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und der feste Rückstand in ca. 250 ccm siedend heißem Essigester gelöst. Nach dem Abkühlen wird die Fällung durch Zusatz von Äther vervollständigt. Die abgesaugten Kristalle werden mit Äther gewaschen. Ausb. 15.40 g (76%), Schmp. 159–159.5°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –36.4° (*c* = 1; in Methanol).

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (407.5) Ber. C 58.95 H 7.17 N 10.31 Gef. C 58.9 H 7.3 N 10.4

37. *Benzyloxycarbonyl-L-prolyl-L-glutaminyl-L-alanin-tert.-butylester* (37): 16.28 g (40 mMol) *Z-GIN-Ala-OtBu* (36) werden in 50 ccm *N,N*-Dimethyl-acetamid in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 2 Stdn. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird das auf –10° abgekühlte Filtrat mit 14.54 g (42 mMol) frisch hergestelltem *Z-Pro-OSu*<sup>19)</sup> versetzt. Die Lösung wird nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. i. Hochvak. eingeeengt. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Behandeln mit Wasser. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen. Ausb. 16.73 g (83%), Schmp. 173–173.5°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –78.7° (*c* = 1; in Methanol).

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (504.6) Ber. C 59.51 H 7.19 N 11.10 Gef. C 59.3 H 7.1 N 10.9

38. *Benzyloxycarbonyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-glutaminyl-L-alanin-tert.-butylester* (38): Die Lösung von 7.06 g (14 mMol) *Z-Pro-GIN-Ala-OtBu* (37) in 20 ccm *N,N*-Dimethyl-acetamid

wird in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 3 Stdn. hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit 8 ccm Dimethylacetamid und versetzt das Filtrat mit 6.00 g (15.5 mMol) *Z-AsN-ONp*<sup>28)</sup>. Nach 64stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird die filtrierte Lösung i. Hochvak. eingedampft, der ölige Rückstand in wenig Essigester gelöst, durch Zugabe von Äther unter Reiben das Produkt in kristalliner Form ausgefällt, abgesaugt und mit Essigester ausgekocht. Ausb. 7.29 g (84%), Schmp. 154–155° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-86.2^\circ$  ( $c = 1$ ; in Methanol).

$C_{29}H_{42}N_6O_9$  (618.7) Ber. C 56.30 H 6.84 N 13.58 Gef. C 56.0 H 6.8 N 13.5

39. *Benzyloxycarbonyl-l-glutaminyll-asparaginyll-prolyll-glutaminyll-alanin-tert.-butylester* (39): 9.28 g (15 mMol) *Z-AsN-Pro-Gln-Ala-OtBu* (38) werden in 24 ccm *N,N*-Dimethylacetamid in Gegenwart von *Palladiumschwarz*  $3\frac{1}{2}$  Stdn. hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit 7 ccm *N,N*-Dimethylacetamid und versetzt das Filtrat mit 7.02 g (17.5 mMol) *Z-Gln-ONp*<sup>28)</sup>. Nach 43 Stdn. wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und das erhaltene Rohprodukt dreimal hintereinander in siedend heißem Essigester verrieben. Ausb. 9.39 g (83%), Schmp. 212–212.5° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-76.9^\circ$  ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{34}H_{50}N_8O_{11} \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (755.8) Ber. C 54.03 H 6.80 N 14.83 Gef. C 54.0 H 6.8 N 14.9

40. *tert.-Butyloxycarbonyll-alanyl-l-glutaminyll-asparaginyll-prolyll-glutaminyll-alanin-tert.-butylester* (40): 8.22 g (10.87 mMol) *Z-Gln-AsN-Pro-Gln-Ala-OtBu*  $\cdot \frac{1}{2} H_2O$  (39) werden in 250 ccm Methanol + 170 ccm Wasser in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 3 Stdn. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird das Filtrat i. Vak. eingedampft und das i. Hochvak. getrocknete Öl zusammen mit 3.72 g (13 mMol) *Boc-Ala-OSu*<sup>19)</sup> in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Nach 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird die Lösung i. Hochvak. eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal mit Essigester ausgekocht. Ausb. 8.20 g (94%), Schmp. 208–208.5° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-84.4^\circ$  ( $c = 1$ ; in Essigsäure).

$C_{34}H_{57}N_9O_{12} \cdot H_2O$  (801.9) Ber. C 50.92 H 7.42 N 15.72 Gef. C 50.8 H 7.5 N 15.6

41. *Benzyloxycarbonyll-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-l-alanyl-l-glutaminyll-asparaginyll-prolyll-glutaminyll-alanin* (41): 6.27 g (7.82 mMol) *Boc-Ala-Gln-AsN-Pro-Gln-Ala-OtBu*  $\cdot H_2O$  (40) werden in 20 ccm *Trifluoressigsäure* 1 Stde. bei Raumtemp. stengelassen, die Lösung wird i. Vak. zum Öl eingeengt und mit 400 ccm absol. Äther verrieben. Die hygroskopischen Kristalle werden nach Dekantieren des Äthers noch zweimal mit je 400 ccm frischem absol. Äther behandelt. Die über Kaliumhydroxid und Phosphorpentoxid getrockneten Kristalle (40a) (6.10 g) werden mit 4.34 g (10 mMol) *Z-Glu(OtBu)-OSu*<sup>21)</sup> in 35 ccm Dimethylformamid suspendiert und nacheinander bei 0° mit 2.16 ccm (15.6 mMol) *Triäthylamin*, 0.42 ccm (7 mMol) Eisessig und 0.97 ccm (7 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Beim Rühren bei Raumtemp. entsteht nach etwa 6 Stdn. eine fast klare Lösung, die nach weiterem 15stdg. Rühren i. Hochvak. eingedampft wird. Der feste Rückstand wird in 45 ccm Äther/Essigester (9 : 1) verrieben, abgesaugt, mit Äther gewaschen und in Methanol/Wasser bei 10° mit *Dowex 50* gerührt (pH der Lösung = 3). Es wird vom Ionenaustauscher abfiltriert, mit Methanol gewaschen, das Filtrat i. Vak. bzw. Hochvak. eingedampft und das Rohprodukt zweimal mit Essigester ausgekocht. Ausb. 6.51 g (98%), Schmp. 195.5° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-66.8^\circ$  ( $c = 1$ ; in Essigsäure).

$C_{42}H_{62}N_{10}O_{15} \cdot 2 H_2O$  (983.1) Ber. C 51.32 H 6.77 N 14.25 Gef. C 51.4 H 6.6 N 14.2

42. *L-Glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-l-alanyl-l-glutaminyll-asparaginyll-prolyll-l-glutaminyll-alanin* (42): 5.90 g (6.00 mMol) *Z-Glu(OtBu)-Ala-Gln-AsN-Pro-Gln-Ala-OH*  $\cdot 2 H_2O$  (41) werden 50 ccm Methanol + 50 ccm Wasser in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 1 Stde. hydriert. Ausb. 4.92 g (99%), Schmp. 152–153° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-62.3^\circ$  ( $c = 1$ ; in Essigsäure).

$C_{34}H_{56}N_{10}O_{13} \cdot H_2O$  (830.9) Ber. C 49.15 H 7.04 N 16.86 Gef. C 49.2 H 7.0 N 16.6

43.  $N^{\alpha}$ -Benzyloxycarbonyl- $N^{\delta}$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-L-alanyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-prolyll-L-glutaminyll-L-alanin (43)

a) 2.50 g (3 mMol) *H-Glu(OtBu)-Ala-GIN-AsN-Pro-GIN-Ala-OH*· $H_2O$  (42) und 4.72 g (6 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-ONp* (2) werden in 50 ccm Dimethylformamid suspendiert und bei 0° mit 0.42 ccm (3 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach 40stdg. Rühren bei Raumtemp. wird mit 250 ccm Essigester/Äther verrieben, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigester gewaschen, getrocknet, mit verd. Citronensäure vom pH 3 verrieben, abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und scharf über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Peptid wird schließlich in heißem Isopropylalkohol verrieben. Ausb. 3.21 g (73%), Schmp. 181–181.5° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –46.3° ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{70}H_{102}N_{14}O_{20}$  (1459.7) Ber. C 57.60 H 7.04 Gef. C 57.8 H 7.4

b) 4.66 g (7 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (1) und 1.04 g (7.7 mMol) *1-Hydroxy-benzotriazol* werden in 15 ccm Dimethylformamid bei 0° mit 1.45 g (7 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Nach 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. wird vom Harnstoff abgesaugt und mit 20 ccm Dimethylformamid gewaschen. In das Filtrat werden 2.91 g (3.5 mMol) *H-Glu(OtBu)-Ala-GIN-AsN-Pro-GIN-Ala-OH*· $H_2O$  (42) eingetragen. Die Suspension wird mit 20 ccm Dimethylformamid verdünnt, bei 0° mit 0.49 ccm (3.5 mMol) Triäthylamin versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 3.89 g (76%), Schmp. 178.5–179.5° (Zers.). Das Peptid stimmt mit dem unter a) erhaltenen chromatographisch überein.

$C_{70}H_{102}N_{14}O_{20} \cdot H_2O$  (1477.7) Ber. C 56.90 H 7.09 Gef. C 57.0 H 7.1

44.  $N^{\alpha}$ -Benzyloxycarbonyl- $N^{\delta}$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^{\delta}$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-L-alanyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-prolyll-L-glutaminyll-L-alanin (44): 3.65 g (2.5 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Glu(OtBu)-Ala-GIN-AsN-Pro-GIN-Ala-OH* (43) werden in 50 ccm Methanol + 50 ccm Wasser + 50 ccm Eisessig in Gegenwart von *Palladiumschwarz* 3 Stdn. hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Essigester verrieben, abgesaugt, mit Essigester gewaschen und über Kaliumhydroxid und Phosphorpentoxid i. Hochvak. getrocknet. Das entbenzyloxycarbonylierte Octapeptid (3.05 g) wird mit dem Arginin-Aktivester, den man wie unter 43. b) aus 3.33 g (5 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH* (1), 0.75 g (5.5 mMol) *1-Hydroxy-benzotriazol* und 1.04 g (5 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 11 ccm Dimethylformamid herstellt, in insgesamt 30 ccm Dimethylformamid in Gegenwart von 0.35 ccm (2.5 mMol) Triäthylamin 2 Stdn. umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit 400 ccm Äther ausgefällt. Nach dem Dekantieren wird mit frischem Äther verrieben. Die kristallisierte Substanz wird abgesaugt, mit verdünnter Citronensäure vom pH 2 verrieben, erneut abgesaugt, mit Wasser gewaschen, scharf getrocknet und schließlich mit Methanol/Wasser ausgekocht. Ausb. 3.35 g (67%), Schmp. 171–172° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –35.1° ( $c = 1$ ; in Essigsäure).  $C_{98}H_{142}N_{18}O_{25} \cdot 2.5 H_2O$  (2017.4) Ber. C 58.35 H 7.35 N 12.50 Gef. C 57.9 H 7.5 N 12.4

45.  $N^{\alpha}$ . $N^{\delta}$ . $N^{\omega}$ -Tris-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl- $N^{\delta}$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginyl-L-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-L-alanyl-L-glutaminyll-L-asparaginyll-L-prolyll-L-glutaminyll-L-alanin (45): 1.44 g (1 mMol) *Adoc-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Glu(OtBu)-OH*· $2H_2O$  (29) und 0.16 g (1 mMol) *3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin* werden in 8 ccm Dimethylformamid bei 0° mit 0.21 g (1 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Nach 1 Stde. Stehenlassen bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. wird vom Harnstoff filtriert und mit 4 ccm Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wird mit der Lösung von 0.60 g (0.8 mMol) *H-Ala-GIN-AsN-Pro-GIN-Ala-OH*· $CF_3CO_2H$  (40a) in 2 ccm Dimethylformamid vereinigt. Nach Zugabe von 0.22 ccm (1.6 mMol) Triäthylamin bei 0° läßt man 3 Stdn. bei Raumtemp.

stehen, filtriert anschließend und dampft das Filtrat i. Hochvak. ein. Der sirupartige Rückstand wird mit absol. Äther und nach Trocknen mit verd. *Citronensäure* verrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.68 g (41%), Schmp. 181–183° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-39.5^\circ$  ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{101}H_{150}N_{18}O_{25} \cdot 5 H_2O$  (2106.5) Ber. C 57.59 H 7.66 N 11.97  
Gef. C 57.6 H 7.7 N 12.2

Aminosäureanalyse: Arg Glu Ala Asp Pro  
Ber. 2 3 2 1 1  
Gef. 1.86 3.06 2.00 1.01 0.96

46.  $N^\alpha$ -[2-Nitro-phenylsulfenyl]- $N^\delta$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginyl- $N^\delta$ . $N^{\omega}$ -bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-*L*-arginyl-*L*-glutamyl- $\gamma$ -tert.-butylester-*L*-alanyl-*L*-glutaminyl-*L*-asparaginyll-*L*-prolyll-*L*-glutaminyll-*L*-alanin (46): 2.15 g (1.52 mMol) *Nps*-Arg(*Adoc*)<sub>2</sub>-Arg(*Adoc*)<sub>2</sub>-Glu(*OtBu*)-OH  $\cdot 2 H_2O$  (30) werden in 15 ccm Dimethylformamid mit 0.25 g (1.52 mMol) 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin und 0.31 g (1.52 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* wie unter 45. aktiviert und anschließend mit 0.90 g (1.2 mMol) *H-Ala-GIN-AsN-Pro-GIN-Ala-OH*  $\cdot CF_3CO_2H$  (40a) in 3 ccm Dimethylformamid unter Zusatz von 0.33 ccm (2.4 mMol) *Triäthylamin* umgesetzt. Ausb. 1.10 g (44%), Schmp. 187–190° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-41.7^\circ$  ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{96}H_{139}N_{19}O_{25}S \cdot 5 H_2O$  (2081.5) Ber. C 55.40 H 7.21 N 12.79 S 1.54  
Gef. C 55.0 H 7.4 N 13.0 S 1.6

Aminosäureanalyse: Arg Glu Ala Asp Pro  
Ber. 2 3 2 1 1  
Gef. 1.83 2.98 2.00 1.03 1.05

## B. Abspaltung der Adamantylloxycarbonyl-Schutzgruppe

1. *L*-Arginyl-glycin-trifluoacetat: 0.60 g (1 mMol) *H*-Arg(*Adoc*)<sub>2</sub>-Gly-OH  $\cdot \frac{1}{2} H_2O$  (27) werden in 2 ccm *Trifluoressigsäure* 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und das Öl mit 100 ccm absol. Äther verrieben. Die Kristalle werden abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und i. Hochvak. über Kaliumhydroxid und Phosphor-pentoxid getrocknet. Ausb. 0.46 g (quantitativ),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+9.1^\circ$  ( $c = 1$ ; in Eisessig). Das Produkt stimmt chromatographisch überein mit *H*-Arg(*HBr*)-Gly-OH ( $R_F$  0.04 in Butanol/Eisessig/Wasser 3 : 1 : 1, Dünnschichtplatte Kieselgel F, Merck), das wie folgt erhalten wurde:

Aus *Z*-Arg-OH<sup>14)</sup> und *H*-Gly-ONb  $\cdot HBr$ <sup>17)</sup> entstand nach der *Carbodiimid*-Methode *Z*-Arg(*HBr*)-Gly-ONb vom Schmp. 130°.

$C_{23}H_{29}N_6O_7$ ]Br (581.4) Ber. C 47.51 H 5.02 N 14.46 Gef. C 47.5 H 5.3 N 14.5

Daraus wurde durch katalytische Hydrierung *H*-Arg(*HBr*)-Gly-OH  $\cdot H_2O$  vom Schmp. 125° (Zers.) gebildet.

$C_8H_{18}N_5O_3$ ]Br  $\cdot H_2O$  (330.2) Ber. C 29.10 H 6.10 Br 24.20 N 21.21  
Gef. C 28.8 H 6.1 Br 24.5 N 21.1

2.  $N^\alpha$ -Benzylloxycarbonyl-*L*-arginyl-*L*-prolyll-*L*-valyl-*L*-lysyl-*L*-valyl-*L*-tyrosin-amid-bis-trifluoacetat: 0.68 g (0.5 mMol) *Z*-Arg(*Adoc*)<sub>2</sub>-Pro-Val-Lys(*Boc*)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>  $\cdot H_2O$  (35  $\cdot H_2O$ ) in 3 ccm *Trifluoressigsäure* beläßt man 1 Stde. bei Raumtemp. Die Lösung wird i. Vak. zum Öl eingengt und dieses mit 100 ccm absol. Äther verrieben. Die abgesaugten Kristalle werden mit absol. Äther gewaschen und i. Hochvak. über Kaliumhydroxid und Phosphor-pentoxid getrocknet. Ausb. 0.56 g (quantitativ),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-54.4^\circ$  ( $c = 1$ ; in Eisessig). Die Substanz ist identisch mit einem Benzylloxycarbonyl-hexapeptid-amid, das aus *Z*-Arg(*HBr*)-Pro-Val-Lys(*Boc*)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub> durch Behandeln mit *Trifluoressigsäure* erhalten wurde:  $[\alpha]_D^{25}$ :

–54.4° ( $c = 1$ ; in Eisessig);  $R_F$  0.29 in Butanol/Eisessig/Wasser (3 : 1 : 1) und  $R_F$  0.27 in Methyläthylketon/Pyridin/Wasser/Eisessig (70 : 15 : 15 : 2) (Dünnschichtfertigplatte Kieselgel F, Merck).

*Z-Arg-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>-HBr* wurde wie folgt hergestellt: Die Lösung von 4.66 g *Z-Arg-OH·HBr*<sup>30,14)</sup> (12 mMol) und 1.62 g (12 mMol) *1-Hydroxy-benzotriazol* wird bei –10° mit 2.5 g (12 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm Dimethylformamid versetzt, 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei 20° gerührt, vom ausgefallenen Harnstoff abgesaugt und mit der Suspension von 7.03 g (10 mMol) *H-Pro-Val-Lys(Boc)-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>* (34) in 100 ccm Dimethylformamid vereinigt. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, rührt man noch 1 Stde. nach, engt das Lösungsmittel i. Vak. auf 1/3 ein und fällt das Reaktionsprodukt mit Äther aus. Der Niederschlag wird mit Wasser digeriert und getrocknet. Ausb. 7.2 g (69%), chromatographisch einheitlich, enthält noch eine sehr geringe Menge Harnstoff.

$C_{49}H_{76}N_{11}O_{11}]Br$  (1075.2) Ber. N 14.33 Gef. N 14.1

3. *L-Arginyl-L-prolyl-L-valyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosin-amid*: 0.56 g (0.5 mMol) *Z-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>·2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H* werden in 25 ccm 90proz. Essigsäure 2 Stdn. hydriert. Nach Entfernung des Palladiums wird die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Methanol/Äther verrieben. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Äther und Essigester gewaschen und getrocknet. Das *Peptidsalz* wird in 20 ccm Methanol/Wasser (1:1) gelöst (pH der Lösung = 6) und mit *Amberlite IRA 410* (OH-Form) gerührt. Es wird vom Ionenaustauscher abfiltriert (pH des Filtrats = 9), mit Methanol/Wasser gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.30 g (74%),  $[\alpha]_D^{25}$ : –66.4° ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{36}H_{61}N_{11}O_7 \cdot 2\frac{1}{2} H_2O$  (805.0) Ber. C 53.71 H 8.26 Gef. C 53.8 H 7.9

4. *L-Arginyl-L-arginyl-L-glutamyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-glutaminyl-L-alanyl-trifluoracetat*: Das geschützte Nonapeptid **44** wird zunächst wie üblich katalytisch hydriert und anschließend mit *Trifluoressigsäure* behandelt. Das entstehende freie *Nonapeptid-trifluoracetat* ist mit folgendem Nonapeptid papierchromatographisch identisch ( $R_F$  0.15 in Butanol/Eisessig/Wasser/Pyridin 30 : 6 : 24 : 20, Schleicher und Schüll 2043 b):

*Z-Arg(NO<sub>2</sub>)-Glu(OtBu)-Ala-Gln-AsN-Pro-Gln-Ala-OH·H<sub>2</sub>O* entsteht aus *Z-Arg(NO<sub>2</sub>)-ODnp*<sup>31)</sup> und **42** in einer Ausb. von 69%; Schmp. 165–168° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : –63.4° ( $c = 1$ ; in Eisessig).

$C_{48}H_{73}N_{15}O_{18} \cdot H_2O$  (1166.3) Ber. C 49.43 H 6.48 N 18.02 Gef. C 49.4 H 6.6 N 18.0

Dieses *Octapeptid* wird katalytisch hydriert und mit *Z-Arg(NO<sub>2</sub>)-ODnp*<sup>31)</sup> umgesetzt. Das resultierende rohe *Z-Arg(NO<sub>2</sub>)-Arg(HCl)-Glu(OtBu)-Ala-Gln-AsN-Pro-Gln-Ala-OH* vom Schmp. 172–174° (Zers.) wird mittels Sephadex LH-20 in Methanol/Wasser (1:1) gereinigt und katalytisch hydriert.

Aminosäureanalyse: Ber. Asp 1 Glu 3 Pro 1 Ala 2 Arg 2  
Gef. Asp 1.01 Glu 3.18 Pro 0.98 Ala 2.00 Arg 1.95

Anschließend wird das Produkt mit *Trifluoressigsäure* behandelt.

### C. Umlagerung von *N<sup>δ</sup>,N<sup>ω</sup>-Bis-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-L-arginin* und Derivaten

1. *2-[Adamantyl-(1)-oxycarbonylimino]-1-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-1,3-diaza-cycloheptan-carbonsäure-(4)* (**47**): Die Lösung von 2.00 g (3.64 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-OH·H<sub>2</sub>O* (**6**)

<sup>30)</sup> G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6081 (1953).

<sup>31)</sup> M. Bodanszky und N. J. Williams, J. Amer. chem. Soc. **89**, 685, (1967). ODnp = 2,4-Dinitro-phenylester.

in 120 ccm Methanol wird nach 80 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit verd. *Citronensäure* verrieben, das Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.82 g (97%), Schmp. 163–168° (Zers.).

Durch 1stdg. Einwirken von *Trifluoressigsäure* werden in **47** die Adamantylloxycarbonyl-Gruppen abgespalten. Das erhaltene *Trifluoracetat* zeigt das gleiche IR-Spektrum wie *2-Imino-1.3-diaza-cycloheptan-carbonsäure-(4)*<sup>29)</sup> nach Überführung in das Trifluoracetat. Ebenso stimmt das aus dem Trifluoracetat durch Rühren mit *Amberlite IR 45-Acetat* in Methanol/Wasser resultierende *Acetat* mit *2-Imino-1.3-diaza-cycloheptan-carbonsäure-(4)* nach Behandeln mit Essigsäure IR-spektrographisch und dünnschichtchromatographisch in mehreren Lösungsmittelsystemen überein.

2. *2-[Adamantyl-(1)-oxycarbonylimino]-1-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-1.3-diaza-cycloheptan-carbonsäure-(4)-dimethylamid (48)*: Die Lösung von 0.57 g (1 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O (13)* in 20 ccm Methanol wird nach Zugabe von 0.60 ccm (10 mMol) *Eisessig* und 75stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. mit einigen ccm Wasser versetzt und mit *Amberlite IRA 410* 30 Min. gerührt. Dann wird vom Austauscher abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird in Wasser verrieben. Ausb. 0.47 g (87%), Schmp. 135–138° (Zers.).

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (540.7) Ber. C 66.64 H 8.20 N 10.36 Gef. C 66.4 H 8.2 N 10.3

Mol.-Gew. Gef. 538 (Osmometer; Benzol) sowie 554 (Titration mit 0.1 *n* HClO<sub>4</sub> in Eisessig unter Verwendung von Kristallviolett als Indikator).

3. *N<sup>2</sup>-{3-[Adamantyl-(1)-oxycarbonylimino]-4-[adamantyl-(1)-oxycarbonyl]-2.4-diaza-cycloheptylcarbonyl}-glycin-amid (49)*: 0.74 g (1 mMol) *Z-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Gly-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (14)* werden in 12 ccm Methanol 20 Min. hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser verrieben. Ausb. 0.45 g (77%) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Gly-NH<sub>2</sub>* vom Schmp. 151–154° (Zers.); *R<sub>F</sub>* 0.65 in Chloroform/Methanol (8 : 3) (Dünnschichtfertigplatte Kieselgel F, Merck).

0.45 g (0.77 mMol) *H-Arg(Adoc)<sub>2</sub>-Gly-NH<sub>2</sub>* läßt man in 15 ccm Methanol mit 0.46 ccm (7.7 mMol) *Essigsäure* 60 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dann wird wie unter C. 2. gearbeitet. Ausb. 0.32 g (73%), Schmp. 155–160° (Zers.).

C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (569.7) Ber. C 63.25 H 7.61 N 12.29 Gef. C 63.1 H 7.8 N 12.5