

Wolfgang König und Rolf Geiger

## Eine neue Amid-Schutzgruppe

Aus den Farbwerken Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning,  
Frankfurt a. M.-Höchst

(Eingegangen am 2. Februar 1970)

Amide, wie Z-Asn-OH, Z-Gln-OH oder Z-Gly-NH<sub>2</sub>, bilden mit 4,4'-Dimethoxy-benzhydrol in Eisessig unter saurer Katalyse die entsprechenden 4,4'-Dimethoxy-benzhydrylamide. Aus diesen Verbindungen können nach bekannten Methoden Peptide erhalten werden. Die 4,4'-Dimethoxy-benzhydryl-Gruppe läßt sich mit Trifluoressigsäure/Anisol rasch abspalten und ist gegenüber katalytischer Hydrierung stabil.

### A New Amide Protecting Group

By reaction of amides like Z-Asn-OH, Z-Gln-OH or Z-Gly-NH<sub>2</sub> with 4,4'-dimethoxybenzhydrol and acid catalysts in acetic acid the corresponding 4,4'-dimethoxybenzhydrylamides are formed. From these it is possible to synthesize peptides by known methods. The 4,4'-dimethoxybenzhydryl group can be rapidly removed with trifluoroacetic acid/anisol and is stable against catalytic hydrogenation.

Bei der Synthese von asparagin- und glutaminhaltigen Peptiden, deren Amidfunktionen nicht geschützt sind, werden zahlreiche Nebenreaktionen beobachtet. So kann die Amidfunktion in Peptiden durch peptidbildende Reagenzien zur Nitrilgruppe dehydratisiert werden, durch intermediär auftretende cyclische Imide können Isoasparagin- bzw. Isoglutamin-Derivate entstehen, und durch saure wie auch basische Hydrolyse kann die Amidfunktion gespalten werden<sup>1)</sup>.

Kürzlich wurde bei dem Versuch, den *N*-Hydroxy-succinimidester von Z-Gln-OH<sup>2)</sup> bzw. von Nps-Gln-OH<sup>3)</sup> herzustellen, die entsprechenden *N*-geschützten  $\alpha$ -Amino-glutarimide isoliert. Bei *N*-terminalen Glutaminpeptiden ist auch die Gefahr der Pyroglutaminsäurebildung gegeben<sup>4)</sup>.

Um diese Nebenreaktionen auszuschalten, wurden bereits mehrere Amid-Schutzgruppen eingeführt. Die glatte Umsetzung von Amidien mit Xanthidrol in Eisessig zu den entsprechenden Xanthenylamiden<sup>5,6,7)</sup> inspirierte Sakakibara und Mitarbb.<sup>8)</sup> zur Synthese von *N* <sup>$\alpha$</sup> -

<sup>1)</sup> Vgl. E. Schröder und K. Lübke, *The Peptides*, Vol I, S. 110, 191, 202—204, Academic Press, New York u. London 1965.

<sup>2)</sup> H. Zahn und E. Th. J. Fölsche, *Chem. Ber.* **102**, 2158 (1969).

<sup>3)</sup> Ch. Meyers, R. T. Havran, J. L. Schwartz und R. Walter, *Chem. and Ind.* **1969**, 136.

<sup>4)</sup> E. Schnabel, H. Kostermeyer, J. Dahmans und H. Zahn, *Liebigs Ann. Chem.* **707**, 232 (1967).

<sup>5)</sup> M. R. Fosse und M. A. Haller, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **145**, 813 (1907).

<sup>6)</sup> R. F. Phillips und B. M. Pitt, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 1355 (1943).

<sup>7)</sup> S. R. Dickman und W. L. Westcott, *J. biol. Chemistry* **210**, 481 (1954).

<sup>8)</sup> S. Akabori, S. Sakakibara und Y. Shimonishi, *Bull. chem. Soc. Japan* **34**, 739 (1961); Y. Shimonishi, S. Sakakibara und S. Akabori, ebenda **35**, 1966 (1962).

Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>γ</sup>-[xanthenyl-(9)]-glutamin. Der Benzyloxycarbonyl-Rest läßt sich hier selektiv durch katalytische Hydrierung entfernen. Zur Abspaltung des Xanthenyl-Restes benötigt man HBr/Eisessig. Die extreme Schwerlöslichkeit der Xanthenylamide und das erfolglose Bemühen, *N*<sup>β</sup>-[Xanthenyl-(9)]-asparagin-methylester aus der schwerlöslichen *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonylverbindung durch katalytische Hydrierung herzustellen, sind wohl die Gründe dafür, daß sich diese Schutzgruppe nicht durchsetzen konnte. Weygand und Mitarbb.<sup>9)</sup> empfahlen den 2.4-Dimethoxy-benzyl- und den 2.4.6-Trimethoxy-benzyl-Rest als Schutzgruppe für die Amidfunktion. Durch Umsetzung von *N*-geschützten Glutaminsäure- und Asparaginsäure- $\alpha$ -benzylestern mit Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-amin oder 2.4.6-Trimethoxy-benzylamin nach der Inamin-<sup>10)</sup> oder Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid-Methode<sup>11)</sup> wurden die entsprechenden Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]- und 2.4.6-Trimethoxy-benzylamide hergestellt. Diese Amid-Schutzgruppen sind gegen katalytische Hydrierung und alkalische Verseifung resistent. Durch Trifluoressigsäure werden sie bei 20° in etwa 20 Stdn. abgespalten.

Aus *N*-Benzyloxycarbonyl-glutaminsäure- $\gamma$ -azid und Benzhydrylamin erhielten Sakakibara und Mitarbb.<sup>12)</sup> das *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>γ</sup>-benzhydryl-glutamin. Der Benzhydryl-Rest konnte mit HF bei 0° in 30 Min. entfernt werden.

Den guten Ergebnissen, die Weygand und Mitarbb.<sup>9)</sup> wie auch Pietta und Mitarbb.<sup>13)</sup> mit den 2.4-Dimethoxy-benzyl- und 2.4.6-Trimethoxy-benzyl-Schutzgruppen erzielten, steht die aufwendige Herstellung dieser Derivate entgegen. Verglichen mit der Herstellung der entsprechenden *N*<sup>γ</sup>-Xanthenylverbindung benötigt man für *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>γ</sup>-[bis-(2.4-dimethoxy-benzyl)]-glutamin zwei Reaktionsstufen mehr. Außerdem sind die benötigten Amine nur schwer zugänglich.

Wie schon an anderer Stelle kurz erwähnt wurde<sup>14)</sup>, fanden wir in dem 4.4'-Dimethoxy-benzhydryl-Rest<sup>15)</sup> eine Schutzgruppe, die sich in Glutamin und Asparagin und ihre Derivate fast ebenso leicht wie der Xanthenylrest einführen läßt. Das aus 4.4'-Dimethoxy-benzophenon durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> leicht herstellbare 4.4'-Dimethoxy-benzhydrol<sup>16)</sup> reagiert mit *Z*-Gln-OH (**1b**) bzw. *Z*-Asn-OH (**1a**) in Eisessig unter saurer Katalyse zu den entsprechenden 4.4'-Dimethoxy-benzhydrylamiden (**2b** und **2a**). Als Katalysatoren dienen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, arom. Sulfonsäuren oder BF<sub>3</sub>-Diäthylätherat u. a.

Auch unsubstituiertes Asparagin (**6a**) und Glutamin (**6b**) setzten sich, wenn auch in schlechteren Ausbeuten, mit 4.4'-Dimethoxy-benzhydrol unter Zusatz molarer Mengen konz. Schwefelsäure oder BF<sub>3</sub>-Diäthylätherat in Eisessig zu den entsprechenden

9) F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar und N. M. Khan, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 3483; F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar und N. Chytil, Chem. Ber. **101**, 3623 (1968); F. Weygand, W. Steglich und J. Bjarnason, ebenda **101**, 3642 (1968).

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

11) E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. **99**, 110 (1966); F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch. **21b**, 426 (1966).

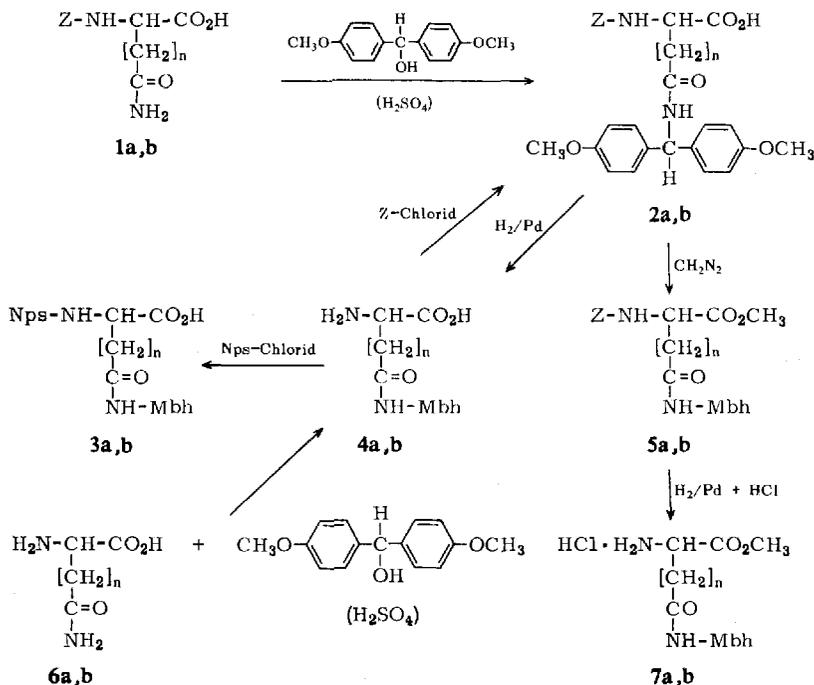
12) S. Sakakibara, Y. Shimomishi, Y. Kishida, M. Okada und H. Sugihara, Bull. chem. Soc. Japan **40**, 2164 (1967).

13) P. Pietta, F. Chillemi und A. Corbellini, Chem. Ber. **101**, 3649 (1968).

14) R. Geiger, W. König, G. Jäger und W. Siedel in E. Bricas, Peptides, S. 98, North Holland Publishing Comp., Amsterdam 1968.

15) Der 4.4'-Dimethoxy-benzhydryl-Rest wurde in der Peptidchemie bereits als *S*-Schutzgruppe verwendet (R. W. Hanson und H. D. Law, J. chem. Soc. [London] **1965**, 7285).

16) H. Schnackenberg und R. Scholl, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 655 (1903).



a:  $n = 1$ ; b:  $n = 2$ ; Mbh = 4,4'-Dimethoxy-benzhydryl

4,4'-Dimethoxy-benzhydrylamiden **4a** und **4b** um. Selbst in asparagin- oder glutaminhaltige Peptide kann man die neue Schutzgruppe noch nachträglich einführen.

Die 4,4'-Dimethoxy-benzhydrylamide sind gegen katalytische Hydrierung beständig. Man kann somit die Benzyloxycarbonyl-Gruppe selektiv durch Hydrierung abspalten. Gegenüber Alkali, Hydrazin und anderen Nucleophilen in nicht saurem Medium sind die neuen Schutzgruppen, mit Ausnahme einiger Asparaginderivate, ebenfalls stabil. Bei der Verseifung von Z-Asn(Mbh)-OMe oder Z-Gly-Asn(Mbh)-OMe entstehen keine einheitlichen Produkte. Bei der Verseifung von Z-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-Asn(Mbh)-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-OMe mit einem Äquivalent  $1n$  NaOH in Dioxan/Wasser bilden sich, wie man dünnschichtchromatographisch feststellen konnte, vier neue Verbindungen. Möglicherweise zersetzt sich das Peptid nach intermediärer Bildung eines fünfgliedrigen cyclischen Imids<sup>17)</sup>. In anderen Fällen, wie z. B. bei Z-Asn(Mbh)-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-OMe, entstehen bei der Verseifung dagegen völlig einheitliche Produkte. Wird im Verlauf der Synthese eines asparaginhaltigen Peptids eine alkalische Verseifung notwendig, so ist der 4,4'-Dimethoxy-benzhydryl-Rest also nur bedingt zu empfehlen. Besseren Erfolg verspricht dann das von Weygand<sup>9)</sup> vorgeschlagene  $N^\beta$ , $N^\beta$ -Bis-[2,4-dimethoxy-benzyl]-asparagin, bei dem beide Wasserstoffatome der Amidgruppe durch einen 2,4-Dimethoxy-benzyl-Rest ersetzt sind und somit eine Imidbildung ausgeschlossen ist.  $N^\gamma$ -[4,4'-Dimethoxy-benzhydryl]-glutamin-peptide sind jedoch gegenüber alkalischer Verseifung völlig stabil.

<sup>17)</sup> Vgl. E. Schröder und K. Lübke, The Peptides, Vol. 1, S. 204–206, Academic Press, New York u. London 1965.

**2a** und **2b** lassen sich mit Aminosäure- oder Peptidestern z. B. mittels DCCD<sup>18)</sup>, DCCD/HOSu<sup>11)</sup>, DCCD/HOBt<sup>19)</sup> oder Methyläthinyldiäthylamin<sup>10)</sup> glatt und in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Peptiden umsetzen (Tab. 2). Eine Imidbildung bei den Asparaginderivaten wurde hier nicht beobachtet. Auch aktivierte Ester, wie *p*-Nitro-phenylester<sup>20)</sup>, *N*-Hydroxy-succinimidester<sup>21)</sup> oder 1-Hydroxy-benzotriazol-ester<sup>19)</sup>, lassen sich aus **2a** und **2b** mittels DCCD gut herstellen. **2a** und **2b** setzen sich mit Diazomethan zu den entsprechenden Methylestern **5a** bzw. **5b** um, die durch katalytische Hydrierung in die Methylesterhydrochloride **7a** und **7b** übergeführt werden können. Durch katalytische Hydrierung von **2a** bzw. **2b** entstehen die an der Amino- und Carboxylgruppe freien amidgeschützten Asparagin- (**4a**) bzw. Glutamin-derivate (**4b**), die mit Nps-Chlorid<sup>22,23)</sup> in die entsprechenden Nps-Verbindungen (**3a, b**) übergeführt werden können.

Tab. 1. Abspaltung der Amid-Schutzgruppe von *N*γ-[4,4'-Dimethoxy-benzhydryl]-L-glutamin (**4b**) unter verschiedenen Bedingungen. Die Abspaltungszeit wurde papierchromatographisch ermittelt

Abspaltungsmedium	Abspaltungszeit
1. Siedende Trifluoressigsäure	15 Min.
2. Siedende Trifluoressigsäure/Anisol (10 : 1)	<5 Min.
3. Trifluoressigsäure/Anisol (10 : 1) bei 22°	2–3 Stdn.
4. Halbkonz. HBr-Eisessig bei 22°	1–2 Stdn.
5. Halbkonz. HBr-Eisessig/Indol (10 : 1) bei 22°	5–10 Min.
6. Eisessig/BF <sub>3</sub> -Diäthylätherat (10 : 1) bei 22°	2 Stdn.
7. Ameisensäure/Anisol (10 : 1) bei 80°	1 Stde.
8. Ameisensäure/Toluolsulfonsäure/Anisol (8 : 2 : 1) bei 80°	<5 Min.
9. Trichloressigsäure/Anisol (10 : 1) bei 100°	<5 Min.
10. Trichloressigsäure/Anisol (10 : 1) bei 70°	10–15 Min.

Die Abspaltung der neuen Schutzgruppe (Tab. 1) gelingt durch Behandeln mit starken organischen Säuren, wie Ameisensäure und Halogencarbonsäuren vom Typ der Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure, die gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, ferner mit HBr in Eisessig oder mit organischen Sulfonsäuren in Ameisensäure als Lösungsmittel. Zusätze, die das entstehende Kation abfangen, wie z. B. Anisol, Phenol oder Indol, beschleunigen die Abspaltung. Mit HCl in Methanol stellt sich ein Gleichgewicht ein, das zwar auf der Seite der amidgeschützten Verbindung liegt, doch lassen sich Boc- oder Nps-Schutzgruppen nicht selektiv mit methanolischer HCl abspalten. Wie Tab. 1 zeigt, spaltet Trifluoressigsäure/Anisol die neue Schutzgruppe von **4b** bereits nach 2 Stdn. bei Raumtemp. oder nach weniger als 5 Min. bei 70° ab. Das ist etwa 10mal schneller als die Abspaltung der von *Weygand*

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

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

20) M. Bodansky, Nature [London] **175**, 685 (1955).

21) G. W. Anderson, J. E. Zimmerman und F. M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3039 (1963).

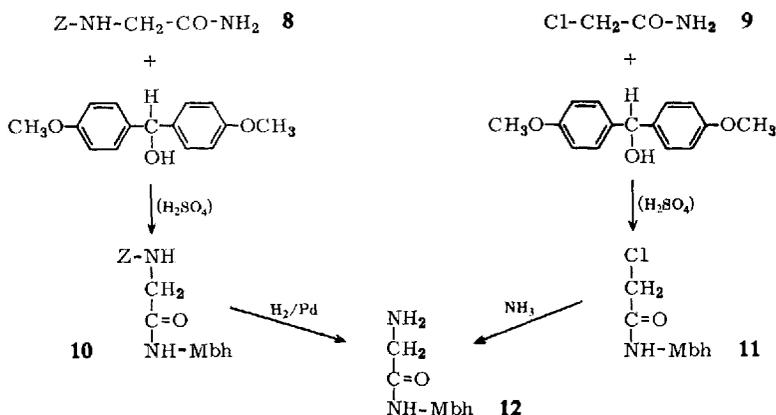
22) L. Zervas, D. Borovas und E. Gazis, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3660 (1963).

23) J. Goerdeler und A. Holst, Angew. Chem. **71**, 775 (1959).

und Mitarbb.<sup>9)</sup> vorgeschlagenen Amid-Schutzgruppen. H-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-Gln(Mbh)-OH gibt in Trifluoressigsäure/Anisol bereits nach einer Stde. bei 20° das ungeschützte Peptid. Da Trifluoressigsäure/Anisol den *N*-Benzyloxycarbonyl-Rest erst in der Hitze abspaltet<sup>24)</sup>, kann man die neue Amid-Schutzgruppe in Gegenwart der Benzyloxycarbonyl-Gruppe selektiv bei Raumtemperatur entfernen. Nach 3 Stdn. Reaktionszeit wurde aus Z-Asn(Mbh)-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-OME mit 94% Ausbeute Z-Asn-Tyr-OME erhalten.

Die Löslichkeit der durch die neue Amid-Schutzgruppe substituierten Peptide ist wesentlich größer als die der entsprechenden Xanthenylverbindungen<sup>8)</sup>, bleibt jedoch hinter der starken Löslichkeit der Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-amide<sup>9)</sup> zurück. Größere Peptide sind meist in Essigester und Äthanol schwerlöslich, lösen sich aber glatt in Dimethylformamid oder Dimethylacetamid. Ein besonderer Vorteil für die Aufarbeitung ist die geringe Wasserlöslichkeit der neuen Derivate. So können die geschützten Peptide meist mit Wasser aus Dimethylformamid kristallin ausgefällt werden.

Aus diesem Grunde wurde auch Glycin-[4.4'-dimethoxy-benzhydrylamid] (**12**) hergestellt und für die Synthese von Peptiden eingesetzt. Interessant ist, daß mehrere dieser neuen Glycinamidderivate jeweils zwei verschiedene Schmelzpunkte haben.



Die Herstellung von **12** gelang durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Z-Verbindung (**10**) bzw. durch Reaktion von Chloressigsäure-[4.4'-dimethoxybenzhydrylamid] (**11**) mit Ammoniak.

Die Herstellung von 4.4'-Dimethyl-benzhydrylamiden in analoger Reaktion gelang nur bei Z-Gln-OH zufriedenstellend. Die 4.4'-Dimethyl-benzhydryl-Gruppe ist schwerer abspaltbar als die 4.4'-Dimethoxy-benzhydryl-Gruppe. Bei Raumtemperatur ist mit Trifluoressigsäure/Anisol nach 3 Stdn. nur wenig Amid freigesetzt. Zur vollständigen Abspaltung muß 30 Min. unter Rückfluß gekocht werden. Ähnlich verhalten sich die Xanthenylamide<sup>8)</sup> gegenüber siedender Trifluoressigsäure/Anisol.

<sup>24)</sup> F. Weygand und W. Steglich, Z. Naturforsch. **14b**, 472 (1959).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Drehwerte wurden in einem 1-dm-Rohr im lichtelektrischen Polarimeter der Fa. Carl Zeiss gemessen, die Werte der D-Linie graphisch ermittelt. Chromatographische Reinheitsprüfung wurde auf Dünnschichtplatten (Silicagel E. Merck) in verschiedenen Laufmitteln vorgenommen.

### Abkürzungen:

DCCD	Dicyclohexylcarbodiimid	OBt	1-Hydroxy-benzotriazolester
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol	ONp	4-Nitro-phenylester
HO <sub>2</sub> Su	N-Hydroxy-succinimid	THF	Tetrahydrofuran
Mbh	4,4'-Dimethoxy-benzhydryl	Z	Benzoyloxycarbonyl
Nps	o-Nitro-phenylsulfenyl	ONb	4-Nitro-benzylester

1. *Z-Gln(Mbh)-OH* (**2b**): Zu einer Lösung von 28 g (0.1 Mol) *Z-Gln-OH* und 24 g (0.1 Mol) *4,4'-Dimethoxy-benzhydrol* in 250 ccm Eisessig gibt man bei Raumtemp. 0.5 ccm konz. *Schwefelsäure*, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen und gießt dann in 750 ccm Wasser. Dabei scheidet sich ein Öl aus, das bald kristallisiert. Der Kristallbrei wird abgesaugt, dessen Essigesterlösung mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther verrieben und abgesaugt. Aus Tetrahydrofuran/Petroläther kann umgefällt werden. Ausb. 45.8 g (90%), Schmp. 117–120°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-6.75^\circ$  ( $c = 2$ , Dimethylformamid).

$C_{28}H_{30}N_2O_7$  (506.6) Ber. C 66.39 H 5.97 N 5.53 Gef. C 66.7 H 6.3 N 5.4

2. *Z-Asn(Mbh)-OH* (**2a**): 27 g (0.1 Mol) *Z-Asn-OH* werden in 300 ccm Eisessig heiß gelöst und analog Versuch 1 umgesetzt. Ausb. 47.5 g (96%), Schmp. 176–180°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+2.43^\circ$  ( $c = 2$ , Dimethylformamid).

$C_{27}H_{28}N_2O_7$  (492.5) Ber. C 65.84 H 5.73 N 5.69 Gef. C 65.9 H 5.9 N 5.9

### 3. *H-Gln(Mbh)-OH* (**4b**)

a) In eine Lösung von 5.1 g (10 mMol) **2b** in Eisessig/Methanol (1 : 1) gibt man *Palladiumkatalysator* und leitet so lange *Wasserstoff* ein, bis kein CO<sub>2</sub> mehr entweicht. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand mit Äther verrieben und getrocknet. Ausb. 3.65 g (98%). Aus Wasser Ausb. 2.81 g (76%), Schmp. 205–206°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+7.5^\circ$  ( $c = 2$ , Eisessig).

$C_{20}H_{24}N_2O_5$  (372.4) Ber. C 64.5 H 6.49 N 7.52 Gef. C 63.9 H 6.5 N 7.6

b) Zu 1.45 g (10 mMol) *Glutamin* (**6b**) und 2.4 g (10 mMol) *4,4'-Dimethoxy-benzhydrol* in 50 ccm Eisessig gibt man bei Raumtemp. 0.54 ccm konz. *Schwefelsäure* und rührt etwa 2 Stdn. Danach gibt man 2 g wasserfreies Natriumacetat zu und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird zwischen Natriumacetatlösung und Essigester verteilt. Über Nacht fällt im Eisschrank aus den beiden Phasen ein Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 1.15 g (31%), Schmp. 205–206°.

### 4. *H-Asn(Mbh)-OH* (**4a**)

a) 1.3 g (10 mMol) *Asparagin* (**6a**) werden analog Versuch 3b) umgesetzt. Aus Wasser Ausb. 2.1 g (58.6%), Schmp. 226–230°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+9.75^\circ$  ( $c = 2$ , Eisessig).

$C_{19}H_{22}N_2O_5$  (358.4) Ber. C 63.67 H 6.19 N 7.81 Gef. C 64.0 H 6.0 N 7.6

b) 49.2 g **2a** werden in 400 ccm Eisessig suspendiert und wie bei Versuch 3a) katalytisch hydriert. Der Rückstand wird mit Natriumacetatlösung verrieben, abgesaugt, gut mit Wasser

gewaschen und über  $P_2O_5$  getrocknet. Ausb. 33.6 g (94%), Schmp. 215–217°. Dieses Produkt ist dünn-schichtchromatographisch mit der nach Versuch 4a) hergestellten Verbindung identisch.

5. *Z-Gln(Mbh)-OMe (5b)*: Zu einer Lösung von 5.1 g (10 mMol) **2b** in Tetrahydrofuran läßt man bei Raumtemp. eine ätherische *Diazomethan*-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung tropfen. Überschüssiges Diazomethan wird mit wenig Eisessig zerstört. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Petroläther verrieben. Ausb. 5.2 g (100%), Schmp. 146–150°. Reinigung durch Umfällen aus Tetrahydrofuran/Petroläther.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-10.8^\circ$  ( $c = 2$ , Dimethylformamid).

$C_{29}H_{32}N_2O_7$  (520.6) Ber. C 66.92 H 6.20 N 5.38 Gef. C 66.7 H 6.5 N 5.4

6. *Z-Asn(Mbh)-OMe (5a)*: 4.05 g **2a** werden wie in Versuch 5 mit *Diazomethan* versetzt. Ausb. nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 3.4 g (82%), Schmp. 188–190°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-4.35^\circ$  ( $c = 2$ , Dimethylformamid).

$C_{28}H_{30}N_2O_7$  (506.6) Ber. C 66.39 H 5.97 N 5.53 Gef. C 66.5 H 6.1 N 5.7

7. *H-Gln(Mbh)-OMe·HCl (7b)*: 56 g **5b** werden in Methanol mit etwas Dimethylformamid über *Pd* hydriert, wobei durch Zutropfen von 1*n* methanolischer *HCl*-Lösung mit Hilfe eines Autotitrators pH 4.5 gehalten wird. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingengt, der Rückstand in Methanol gelöst und an einer neutralen  $Al_2O_3$ -Säule (Woelm, Aktivstufe I) chromatographiert. Ausb. 34.6 g (76%), aus Methanol/Äther Schmp. 182–183°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+21.4^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol).

$C_{21}H_{27}N_2O_5Cl$  (422.9) Ber. C 59.62 H 6.44 N 6.63 Gef. C 58.7 H 6.4 N 6.6

8. *H-Asn(Mbh)-OMe·HCl (7a)*: 15.3 g **5a** werden analog Versuch 7 hydriert. Ausb. 10 g (81%), Schmp. 186–188°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+23.1^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol).

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$  (408.9) Ber. C 58.75 H 6.16 N 6.85 Gef. C 58.4 H 6.3 N 7.2

9. *Nps-Asn(Mbh)-OH, Cyclohexylamin-Salz (3a-Salz)*: 33.6 g **4a** werden in 46 ccm *NaOH* und 116 ccm Dioxan unter Einhaltung von pH 8 portionsweise mit 19.6 g *o*-Nitro-phenylsulfenylchlorid und 46 ccm 2*n* *NaOH* versetzt. Anschließend wird mit 930 ccm Wasser verdünnt, mit Citronensäure angesäuert (pH 3), mit Essigester die wäßrige Phase zweimal ausgeschüttelt, die Essigesterlösung über Natriumsulfat getrocknet und mit Cyclohexylamin bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dabei bildet sich ein gelber Kristallbrei, der abgesaugt und mit Essigester gewaschen wird. Ausb. 47.5 g (85%), Schmp. 182–184°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-29.8^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

$C_6H_{11}NH_3C_{25}H_{24}N_3O_7S$  (620.7) Ber. C 60.97 H 6.27 N 9.17  
Gef. C 61.3 H 6.4 N 9.1

10. *Nps-Gln(Mbh)-OH, Dicyclohexylamin-Salz (3b-Salz)*: 7.4 g **4b** werden in 10 ccm 2*n* *NaOH* und 30 ccm Dioxan unter Einhaltung von pH 8 portionsweise mit 4.2 g *o*-Nitro-phenylsulfenylchlorid und 12.3 ccm 2*n* *NaOH* versetzt. Man arbeitet wie bei Versuch 9 auf und fällt mit Dicyclohexylamin das Salz. Ausb. 11.4 g (81%), Schmp. 210–213°, aus Methanol/Äther Schmp. 212–216°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-15.1^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

$(C_6H_{11})_2NH_2C_{26}H_{26}N_3O_7S$  (706.9) Ber. C 64.56 H 7.13 N 7.93 S 4.54  
Gef. C 64.4 H 7.2 N 7.9 S 4.4

#### 11. *Z-Gln(Mbh)-ONp*

a) Zu einer Lösung von 5.1 g (10 mMol) **2b** und 1.7 g *p*-Nitro-phenol in 20 ccm Dimethylformamid gibt man bei 0° 2.2 g *DCCD* und läßt 2 Stdn. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. stehen, saugt den Niederschlag ab und versetzt das Filtrat mit ca. 40 ccm Wasser. Die sich

ausscheidenden Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.85 g (61%), Schmp. 177–178°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-10.8^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

$C_{34}H_{33}N_3O_9$  (627.7) Ber. C 65.06 H 5.30 N 6.70 Gef. C 64.8 H 5.5 N 6.6

b) Zu einer Lösung von 2.0 g (5 mMol) *Z-Gln-ONp* und 1.2 g (5 mMol) *4,4'-Dimethoxybenzhydrol* in 25 ccm Eisessig gibt man bei Raumtemp. 1 Tropfen konz. Schwefelsäure, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, verdünnt anderntags mit etwa 30ccm Wasser und saugt den Kristallbrei ab. Die Kristalle werden mit Äthanol aufgeköcht und abgesaugt. Ausb. 2.8 g (90%), Schmp. 175–178°.

12. *Z-Asn(Mbh)-OBT*: Zu einer Lösung von 4.9 g (10 mMol) **2a** und 1.5 g (11 mMol) *1-Hydroxy-benzotriazol* in 30 ccm Dimethylformamid gibt man bei 0° 2.2 g *DCCD* und läßt 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Isopropylalkohol aufgeköcht. Ausb. 4.0 g (66%), Schmp. 158°.

$C_{33}H_{31}N_5O_7$  (609.6) Ber. C 65.00 H 5.13 N 11.49 Gef. C 64.7 H 5.1 N 11.2

13. *Z-Asn(Mbh)-OSu*: 4.9 g **2a** (10 mMol) und 1.15 g (10 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* werden wie in Versuch 12 mit 2.2 g *DCCD* in Dimethylformamid umgesetzt. Ausb. 5.5 g (93%), Schmp. 200–202°.

$C_{31}H_{31}N_3O_9$  (589.6) Ber. C 63.15 H 5.30 N 7.13 Gef. C 63.4 H 5.5 N 7.4

14. *Nps-Asn(Mbh)-OSu*: 18.6 g (30.5 mMol) *Nps-Asn(Mbh)-OH*, *Cyclohexylamin-Salz* (**3a-Salz**) werden bei 0° zwischen Essigester und ca. 80 ccm *2n Citronensäure* verteilt. Die Essigesterphase wird noch einmal mit *2n Citronensäure* und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 100 ccm Tetrahydrofuran mit 3.54 g (30 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* versetzt, auf 0° abgekühlt und mit einer Lösung von 6.2 g *DCCD* in kaltem Tetrahydrofuran vermischt. Man läßt 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemp. rühren, gibt etwas Dimethylformamid zu, saugt vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Isopropylalkohol aufgeköcht. Ausb. 14.3 g (77%), Schmp. 172–174°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+15.3^\circ$  ( $c = 2$ , Dimethylformamid).

$C_{29}H_{28}N_4O_9S$  (608.4) Ber. C 57.23 H 4.64 N 9.21 S 5.27  
Gef. C 57.5 H 4.8 N 9.4 S 5.3

15. *Nps-Asn(Mbh)-ONp*: Analog Versuch 14 wird mit *p-Nitro-phenol* in Dimethylformamid der *p-Nitro-phenylester* hergestellt. Ausb. 60%, Schmp. 163–165°.

$C_{31}H_{28}N_4O_9S$  (632.7) Ber. C 58.84 H 4.46 N 8.86 S 5.07  
Gef. C 58.9 H 4.7 N 8.6 S 4.8

16. *Nps-Asn(Mbh)-Cys(4-methoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyl)-OH*, *Cyclohexylamin-Salz*: Zu einer Lösung von 2.25 g (8.2 mMol) *S-[4-Methoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyl]-cystein*<sup>25)</sup> in 20 ccm Dioxan und 4.1 ccm *2n NaOH* gibt man unter Rühren 2.5 g *Nps-Asn(Mbh)-OSu* und läßt über Nacht stehen. Die neutrale Lösung wird eingengt und der Rückstand zwischen Essigester und *2n Citronensäure* verteilt. Ausfallendes, im Überschuß eingesetztes Cysteinderivat wird abfiltriert. Die Essigesterphase wird einmal mit *2n Citronensäure* und einmal mit Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Mit *Cyclohexylamin* wird das Salz gefällt. Ausb. 2.45 g (69.5%), Schmp. 198–202°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+1.4^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

$C_6H_{11}NH_3]C_{38}H_{41}N_4O_9S_2$  (862.1) Ber. C 61.34 H 6.42 N 8.11 S 7.42  
Gef. C 61.5 H 6.4 N 8.3 S 7.4

<sup>25)</sup> W. König, R. Geiger und W. Siedel, Chem. Ber. **101**, 681 (1968).

17. *Z-Gly-NH-Mbh* (10): Zu einer Lösung von 2.1 g (10 mMol) *Z-Gly-NH<sub>2</sub>* (8) und 2.4 g (10 mMol) 4.4'-*Dimethoxy-benzhydrol* in 20 ccm Eisessig gibt man 1 Tropfen konz. *Schwefelsäure*, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen und arbeitet wie bei Versuch 1 auf. Ausb. 3.6 g (83%), Schmp. 148–150°.

$C_{25}H_{26}N_2O_5$  (434.5) Ber. C 69.10 H 6.03 N 6.45 Gef. C 68.8 H 6.1 N 6.6

18. *Chloressigsäure*-[4.4'-*dimethoxy-benzhydrylamid*] (11): 18.7 g (0.2 Mol) *Chloressigsäureamid* (9) und 48 g (0.2 Mol) 4.4'-*Dimethoxy-benzhydrol* werden in 200 ccm Eisessig und 0.5 ccm konz. *Schwefelsäure* wie in Versuch 1 umgesetzt. Ausb. 45.75 g (72%), Schmp. 125–126°.

$C_{17}H_{18}ClNO_3$  (319.8) Ber. C 63.86 H 5.67 N 4.38 Gef. C 63.6 H 5.7 N 4.7

19. *H-Gly-NH-Mbh · HCl* (12 · HCl)

a) 44.7 g 10 werden analog Versuch 7 katalytisch hydriert. Der Rückstand wird mit Äther verrieben und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 31.7 g (91.6%), Schmp. 202–204°.

$C_{17}H_{21}N_2O_3Cl$  (336.8) Ber. C 60.61 H 6.28 N 8.32 Gef. C 60.3 H 6.5 N 8.4

b) Zu einer Lösung von 88.5 g II in 880 ccm Methanol gibt man 220 ccm kondensiertes *Ammoniak* und erhitzt im Autoklaven 24 Stdn. auf 60–70°. Anschließend wird eingengt und der Rückstand zwischen Essigester und Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt, der Rückstand in Methanol so lange mit methanol. *HCl* versetzt, bis pH 5 erreicht ist. Nun wird wieder eingengt und der Rückstand mit Äther verrieben. Schmp. 173–176°. Zur Reinigung wird in Wasser gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Die klare Wasserlösung wird eingengt und der Rückstand aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 59.3 g (63.6%), Schmp. 197–199°. Dünnschichtchromatographisch ist diese Substanz identisch mit der unter Versuch 19a) gewonnenen Substanz.

Versuche 20–33 siehe Tab. 2.

34. *Z-Gln(Mbh)-Leu-OH*: 5.65 g (8.9 mMol) *Z-Gln(Mbh)-Leu-OMe* werden in 30 ccm Dioxan + 5 ccm Wasser suspendiert und unter Rühren mit 8.9 ccm 1*n* *NaOH* gegen Thymolphthalein titriert. Anschließend wird mit 2*n* *Citronensäure* auf pH 3 angesäuert, gekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Die Substanz wird einmal aus Eisessig/Wasser und anschließend aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (87%), Schmp. 158–161°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –4.34° (*c* = 2, Dimethylformamid).

$C_{34}H_{41}N_3O_8$  (619.7) Ber. C 65.91 H 6.67 N 6.78 Gef. C 66.0 H 6.7 N 6.9

35. *Z-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-Phe-Gln(Mbh)-OH*: 9.5 g (10.7 mMol) *Z-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-Phe-Gln(Mbh)-OMe* werden in 140 ccm Dioxan/Wasser (8 : 2) suspendiert und unter Rühren bei 35° mit 10.7 ccm 1*n* *NaOH* gegen Thymolphthalein titriert. Anschließend wird mit 2*n* *Citronensäure* das *Peptid* gefällt und abgesaugt. Aus Eisessig/Wasser Ausb. 7.9 g. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz mit Essigester aufgeköcht. Ausb. 7.8 g (83%), Schmp. 176–178°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –17.8° (*c* = 1, Dimethylformamid).

$C_{50}H_{56}N_4O_{10} \cdot 0.5H_2O$  (882.0) Ber. C 68.07 H 6.52 N 6.36 Gef. C 67.9 H 6.3 N 6.1

36. *Z-Gln(Mbh)-Phe-OMe* (nachträgliche Einführung des *Mbh*-Restes): Zu einer Lösung von 2.2 g (5 mMol) *Z-Gln-Phe-OMe* und 1.2 g (5 mMol) 4.4'-*Dimethoxy-benzhydrol* in 25 ccm Eisessig gibt man 1 Tropfen konz. *Schwefelsäure*, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen und arbeitet wie bei Versuch 1 auf. Ausb. 2.7 g (81%), Schmp. 200–204°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –7.3° (*c* = 1, Dimethylformamid).

$C_{38}H_{41}N_3O_8$  (667.8) Ber. C 68.35 H 6.19 N 6.29 Gef. C 68.4 H 6.2 N 6.5

Tab. 2. Geschützte Peptide, hergestellt nach bekannten Methoden

Nr.	Geschütztes Peptid*	Methode (Ausb.)	Lösungsmittel (bei der Synthese)	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef. C	Analyse H	N
20.	Z-Asn(Mbh)-Tyr(tBu)-O <sub>Me</sub>	DCCD (77%)	DMF	208—209°	+3.65° (c = 2, DMF)	C <sub>41</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (725.8)	67.84	6.52	5.79
21.	Z-Glu(O <sup>t</sup> Bu)-Asn(Mbh)-Tyr(tBu)-O <sub>Me</sub>	DCCD (69%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	188—190°	+0.8° (c = 1, DMF)	C <sub>50</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> (911.1)	65.92	6.86	6.15
22.	Boc-Val-Asn(Mbh)-O <sub>Me</sub>	DCCD (78%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	202—204°	+3.7° (c = 1, DMF)	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (571.7)	66.0	6.7	6.4
23.	Z-Gly-Asn(Mbh)-O <sub>Me</sub>	ONp (80%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	175—178°	+2.4° (c = 1, DMF)	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (563.6)	63.1	7.1	7.1
24.	Z-Val-Asn(Mbh)-O <sub>Me</sub>	DCCD (62%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	222—225°	+8.2° (c = 1, DMF)	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (605.7)	63.2	6.0	7.6
25.	Z-Gln(Mbh)-Asn(Mbh)-O <sub>Me</sub>	ONp (85%)	DMF	229—231°	+1.8° (c = 1, DMF)	C <sub>48</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> (861.0)	65.7	6.0	7.1
26.	Z-Gln(Mbh)-Leu-ONb	DCCD (81%)	THF	166—168°	-9.9° (c = 2, DMF)	C <sub>41</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (754.8)	64.9	6.1	7.2
27.	Z-Gln(Mbh)-Leu-O <sub>Me</sub>	Methyläthyl- diäthylamin (70%)	THF	174—178°	-10.0° (c = 1, DMF)	C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (633.8)	66.33	6.84	6.63
28.	Z-Phe-Gln(Mbh)-O <sub>Me</sub>	DCCD/HOBt (84%)	DMF	198—200°	-13.1° (c = 1, DMF)	C <sub>38</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (667.8)	66.8	6.9	6.7
29.	Z-Tyr(tBu)-Phe-Gln(Mbh)-O <sub>Me</sub>	DCCD/HOBt (88%)	DMF	189°	-16.9° (c = 1, DMF)	C <sub>51</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (887.0)	68.2	6.2	6.6
30.	Z-Tyr(tBu)-Gln(Mbh)-O <sub>Me</sub>	DCCD (80%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	190—192°	-12.1° (c = 2, DMF)	C <sub>42</sub> H <sub>49</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (739.9)	69.1	6.9	6.7
31.	Z-Gln(Mbh)-Leu- Glu(O <sup>t</sup> Bu)-O <sub>Me</sub>	DCCD/HOSu (60%)	DMF	199—200°	-13.3° (c = 1, DMF)	C <sub>44</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> (819.0)	68.18	6.6	5.9
32.	Z-Lys(Boc)-Gly-NH-Mbh	DCCD/HOBt (91%)	DMF	123—125°	+6.6° (c = 2, DMF)	C <sub>36</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (662.8)	64.53	7.4	6.84
33.	Z-Pro-Lys(Boc)-Gly-NH-Mbh	DCCD/HOBt (93%)	DMF	156—158°	-27.4° (c = 2, DMF)	C <sub>41</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> (759.9)	65.24	7.00	8.45
				180—183°			64.81	7.03	9.21
							64.6	7.2	9.5

\*) ↓ bedeutet Verknüpfungsstelle bei der Peptidsynthese.

37. *H-Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*Gln*(*Mbh*)-*OH*: 6.0 g (8.1 mMol) *Z-Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*Gln*(*Mbh*)-*OMe* werden in etwa 40 ccm Dioxan suspendiert. Dazu gibt man 8.1 ccm 1 *n NaOH* und rührt etwa 2 Stdn. bei Raumtemp. Man neutralisiert mit ein paar Tropfen 2 *n Citronensäure* und engt ein. Der Rückstand wird zwischen Essigester und 2 *n Citronensäure* verteilt, die Essigesterphase mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in Eisessig/Methanol (1 : 1) katalytisch hydriert. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Essigester verrieben und abgesaugt. Ausb. 4.6 g (95%). Das *Dipeptid* kristallisiert aus 70proz. Äthanol als Hemihydrat. Schmp. 174–177°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +19.85° (*c* = 2, Eisessig). Die Substanz ist papier- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich.

$C_{33}H_{41}N_3O_7 \cdot 0.5H_2O$  (600.7) Ber. C 65.99 H 7.05 N 6.99 Gef. C 65.9 H 7.2 N 7.0

38. *H-Tyr-Gln-OH*: 2.0 g *H-Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*Gln*(*Mbh*)-*OH* und 2 ccm Anisol werden in 20 ccm *Trifluoressigsäure* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Lewatit IR 45 (Acetat-Form) gerührt, bis sich ein pH von 4 eingestellt hat, der Austauscher abgesaugt und das wäßrige Filtrat eingengt. Ausb. 1.0 g (95%). Die Substanz ist papierchromatographisch einheitlich.  $R_F$  0.4 in *n*-Butanol/Eisessig/Pyridin/Wasser (375 : 75 : 250 : 300),  $R_F$  0.09 in *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 5).

39. *Z-Asn-Tyr-OMe*: Die Lösung von 1.45 g (2.02 mMol) *Z-Asn*(*Mbh*)-*Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*OMe* mit 1 ccm Anisol in 10 ccm *Trifluoressigsäure* wird nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. bei 20° Badtemp. i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Äther verrieben, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 846 mg (94%), Schmp. 196–199°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +7.75° (*c* = 1, Dimethylformamid).

$C_{22}H_{25}N_3O_7$  (443.5) Ber. C 59.59 H 5.68 N 9.47 Gef. C 59.6 H 5.8 N 9.7

40. *Z-Asn*(*Mbh*)-*Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*OH*: 7.25 g (10 mMol) *Z-Asn*(*Mbh*)-*Tyr*(<sup>t</sup>Bu)-*OMe* werden in 70 ccm Dioxan/Wasser (8 : 2) suspendiert und bei 35° mit 10 ccm 1 *n NaOH* gegen Thymolphthalein titriert. Nach beendeter Reaktion säuert man mit 2 *n Citronensäure* auf pH 3 an. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, aus Methanol/Wasser umgefällt und über  $P_4O_{10}$  getrocknet. Ausb. 6.9 g (97%), Schmp. 204–206°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +16.3° (*c* = 1, Dimethylformamid).

$C_{40}H_{45}N_3O_9$  (711.8) Ber. C 67.49 H 6.37 N 5.91 Gef. C 67.5 H 6.2 N 6.0

41. *N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-N<sup>γ</sup>-[4,4'-dimethyl-benzhydryl]-L-glutamin*: Zu einer Lösung von 2.8 g (10 mMol) *Z-Gln-OH* und 2.2 g (10 mMol) 4,4'-*Dimethyl-benzhydrol* in 25 ccm Eisessig gibt man 2 Tropfen konz. *Schwefelsäure* und läßt 6 Tage bei Raumtemp. stehen. Aufarbeitung wie bei Versuch I. Ausb. 3.5 g (74%), Schmp. 173–175°.

$C_{28}H_{30}N_2O_5$  (474.6) Ber. C 70.87 H 6.37 N 5.90 Gef. C 70.7 H 6.2 N 5.8

42. 4,4'-*Dimethoxy-benzhydrol*: Zu einer Lösung von 96 g (0.5 Mol) 4,4'-*Dimethoxy-benzophenon* in 1.5 l 96proz. Äthanol gibt man in der Hitze portionsweise 8 g *NaBH<sub>4</sub>*, läßt anschließend 2–3 Stdn. unter Rückfluß kochen, saugt von Unlöslichem ab und gießt das Filtrat in 4 l Wasser ein. Nach Kühlen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, die noch feuchte Substanz in Essigester gelöst, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Petroläther verrieben. Ausb. 76.8 g (75%), Schmp. 72–73° (Lit.<sup>16)</sup>: 72°).

43. 4,4'-*Dimethyl-benzhydrol*<sup>26)</sup>: 21 g (0.1 Mol) 4,4'-*Dimethyl-benzophenon* werden analog 42 umgesetzt. Ausb. 17 g (81%), Schmp. 71–73° (Lit.<sup>26)</sup>: 61–61.5°).

<sup>26)</sup> Vgl. E. Ador und J. Crafts, Ber. dtsh. chem. Ges. 10, 2173 (1877).