

## Synthese der cyclischen Pentapeptide aus L-Phenylalanin und Glycin

Yves A. Bara, Axel Friedrich, Wolfgang Hehlein, Horst Kessler\*, Peter Kondor, Michael Molter und Hans-Jürgen Veith<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. Main, Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt a. Main 70

Eingegangen am 7. Juni 1977

Es wird die Synthese der cyclischen Pentapeptide *cyclo(-Gly)*<sub>5</sub>, *cyclo(-Phe-Gly)*<sub>4</sub>, *cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly)*<sub>3</sub>, *cyclo(-Phe-Gly-Phe-Gly)*<sub>2</sub>, *cyclo(-Phe<sub>3</sub>-Gly)*<sub>2</sub>, *cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly)*, *cyclo(-Phe<sub>4</sub>-Gly)* und *cyclo(-Phe<sub>5</sub>-)* beschrieben.

### Synthesis of the Cyclic Pentapeptides Containing L-Phenylalanine and Glycine

The synthesis of the cyclic pentapeptides *cyclo(-Gly)*<sub>5</sub>, *cyclo(-Phe-Gly)*<sub>4</sub>, *cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly)*<sub>3</sub>, *cyclo(-Phe-Gly-Phe-Gly)*<sub>2</sub>, *cyclo(-Phe<sub>3</sub>-Gly)*<sub>2</sub>, *cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly)*, *cyclo(-Phe<sub>4</sub>-Gly)*, and *cyclo(-Phe<sub>5</sub>-)* is described.

Während Cyclo-di-, -tetra- und -hexapeptide durch Cyclodimerisierungsreaktionen relativ einfach darstellbar sind, muß zur Herstellung der Cyclopentapeptide nach Synthese der linearen Vorstufen gezielt cyclisiert werden, um die Bildung von Cyclodecapeptiden zurückzudrängen. Aus dieser Sicht ist es verständlich, daß, trotz ihrer Bedeutung für Konformationsuntersuchungen<sup>2-4)</sup>, Cyclopentapeptide, die keine N-substituierten Aminosäuren enthalten, bislang nur vereinzelt dargestellt wurden. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Derivate des Semigrammicidins<sup>5)</sup>, Malformins<sup>6)</sup> und einige leucinhalteige Cyclopentapeptide<sup>7-11)</sup>.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Konformation von cyclischen Pentapeptiden<sup>12,13)</sup> sahen wir die Notwendigkeit, sämtliche Cyclopentapeptide aus L-Phenylalanin und Glycin

<sup>1)</sup> Anschrift: Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstr. 15, D-6100 Darmstadt.

<sup>2)</sup> J. P. Meraldi, R. Schwyzer, A. Tun-Kyi und K. Wüthrich, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1962 (1972), und dort zit. Lit.

<sup>3)</sup> J. Dale, *Pure Appl. Chem.* **25**, 469 (1971).

<sup>4)</sup> K. Titlestad, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B **29**, 153 (1975).

<sup>5)</sup> T. Kato und N. Izumiya, *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins* (B. Weinstein, Ed.), Vol. 2, p. 1, M. Dekker, New York 1974.

<sup>6)</sup> M. Bodanszky und J. B. Henes, *Bioorg. Chem.* **4**, 212 (1975).

<sup>7)</sup> P. M. Hardy, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, *Tetrahedron* **19**, 95 (1963).

<sup>8)</sup> A. W. Müller und P. W. G. Smith, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2140.

<sup>9)</sup> T. Wieland, J. Faesel und H. Faulstich, *Liebigs Ann. Chem.* **713**, 201 (1968).

<sup>10)</sup> A. Sakurai und Y. Okamura, *Rep. Fac. Sci. Shizuoka Univ.* **6**, 63 (1971).

<sup>11)</sup> A. Sakurai und Y. Okamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 2190 (1973).

<sup>12)</sup> D. Demel und H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2801.

<sup>13)</sup> Y. A. Bara, A. Friedrich, H. Kessler und M. Molter, *Chem. Ber.* **111**, 1045 (1978), nachstehend.

darzustellen. Die Synthese der linearen Vorstufen erfolgte auf klassischem Wege. Als Carboxylschutzgruppe wurde der Methylester verwandt, während die Aminogruppe im allgemeinen durch die *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe (Boc-Gruppe) geschützt wurde. Diese Gruppen erlauben eine gute Synthesekontrolle durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie, weil sie nur je ein Signal erzeugen. In einigen Fällen erwies es sich als sinnvoll, auf die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Z-Gruppe) auszuweichen, weil Z-geschützte Peptide bessere Kristallisationseigenschaften zeigen. Die Cyclisierungen wurden nach der Azidmethode in der Variante von *Medzihradzky*<sup>14)</sup> bei einer Verdünnung von 1:1000 durchgeführt; die Ausbeuten lagen je nach Peptid zwischen 25 und 58%. Die massenspektroskopische Analyse der Cyclopentapeptide unter Anwendung der Felddesorptions- und der Li<sup>+</sup>-Anlagerungs-Methode<sup>15)</sup> zeigte, daß in den Produkten in keinem Fall mehr als 1% Cyclodecapeptid enthalten war.

Die Hydrazinolyse von *N*-geschützten Pentapeptid-methylestern mit C-terminalem Phenylalanin führte entweder zu unvollständigem Umsatz oder bei verschärften Bedingungen zu Spaltungen. Daher wurde bei den Synthesen darauf geachtet, daß soweit wie möglich die C-terminale Aminosäure im geschützten Pentapeptid Glycin war.

Im allgemeinen wurden bei den DCC-Kupplungen zu Tetra- und Pentapeptiden die Löslichkeiten der Peptide und des sich bildenden Dicyclohexylharnstoffes so ähnlich, daß eine Reinigung sehr aufwendig wurde. Deshalb wurde *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid eingesetzt, da sich der entsprechende Harnstoff mit Wasser ausschütteln läßt.

## I. *cyclo(-Gly)<sub>5</sub>*

Beidseitig geschütztes Pentaglycin wurde auf dem Wege der Fragmentkondensation nach der Azidmethode aus Z-Gly<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub> und H-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> · HBr<sup>16)</sup> hergestellt, der Methylester hydrazinolytisch und nach Abspaltung der Z-Schutzgruppe in DMF cyclisiert. Wegen der extremen Schwerlöslichkeit von Z-Gly<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub> in Alkoholen wurde die Hydrazinolyse in *N*-Methylpyrrolidon durchgeführt. Um eine Verseifung des Z-Gly<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, die bekanntlich zu Nebenreaktionen Anlaß gibt<sup>17)</sup>, zu vermeiden, wurde Z-Gly<sub>2</sub>-OH direkt aus Z-Gly-OH und ungeschütztem Glycin hergestellt und die relativ niedrige Ausbeute von 52% verunreinigtem Dipeptid in Kauf genommen. Die Reinigung erfolgte dann auf der nächsten Stufe. Der Verlauf der Synthese ist in Schema I dargestellt.

## II. *cyclo(-Phe-Gly<sub>4</sub>-)* und *cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-)*

Die linearen Pentapeptide Boc-Gly-Phe-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> (**12**) und Boc-Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> (**16**) wurden schrittweise nach dem Syntheschema II aufgebaut, wodurch die Anfangsreaktionen gemeinsam durchgeführt werden konnten.

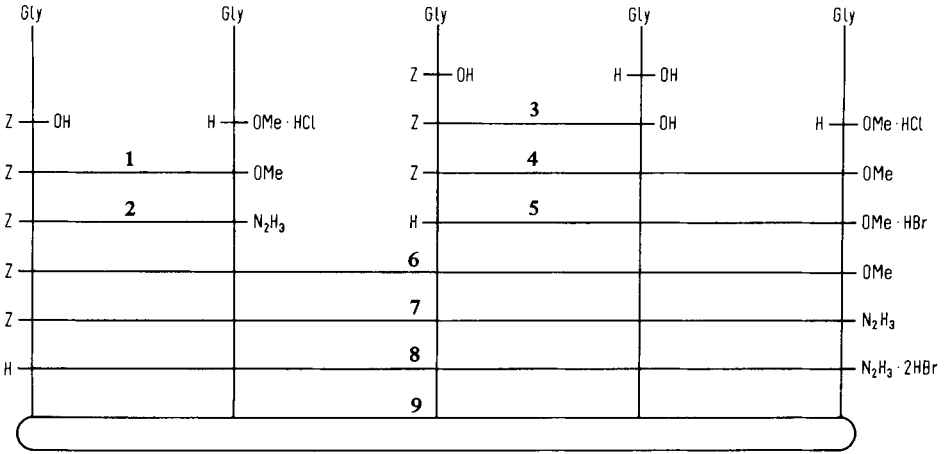
<sup>14)</sup> Y. S. Klausner und M. Bodánszky, *Synthesis* **1974**, 549.

<sup>15)</sup> H. J. Veith, *Angew. Chem.* **88**, 762 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 696 (1976).

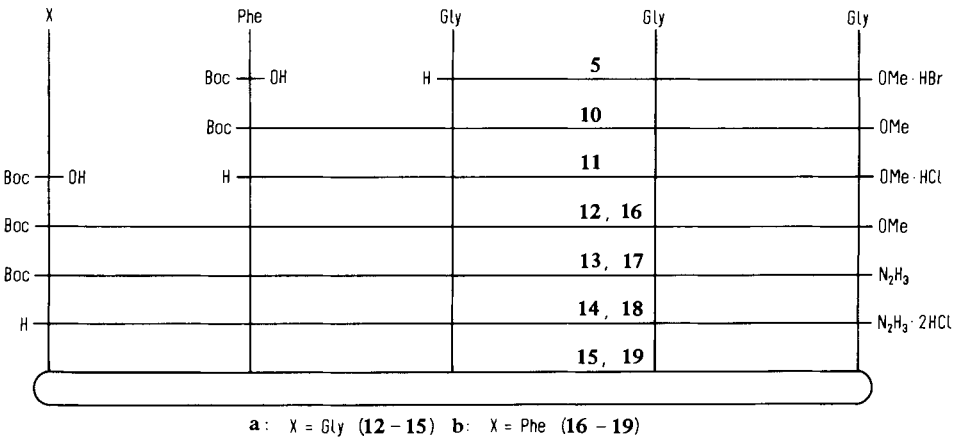
<sup>16)</sup> Bemerkenswert scheint uns die Beobachtung, daß die Verwendung der Boc-Schutzgruppe bei Syntheserversuchen von Boc-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> zu Ausbeuten unter 14% führt. Die gleiche Synthese mit der Z-Schutzgruppe lieferte in 75% Ausbeute das Tripeptid Z-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>.

<sup>17)</sup> J. A. Maclaren, *Aust. J. Chem.* **11**, 360 (1959).

Schema I



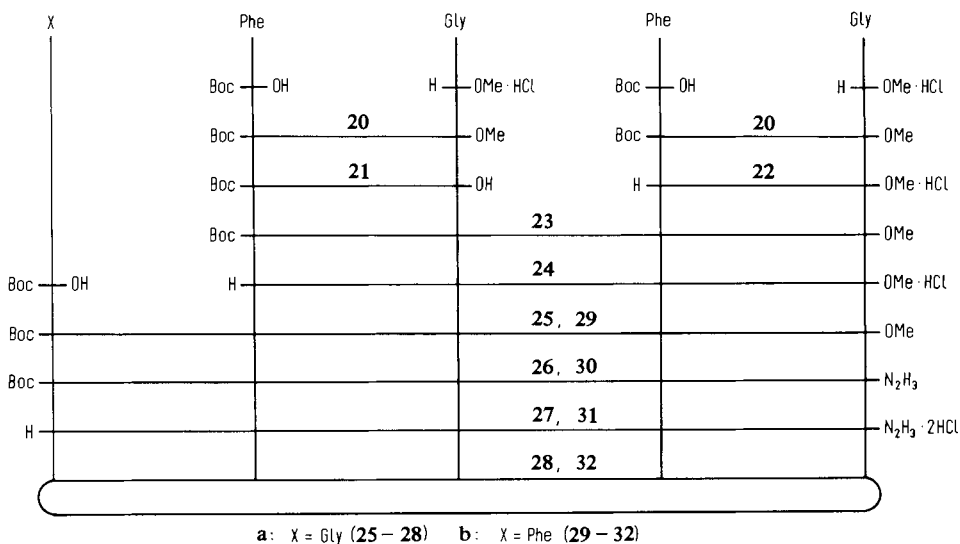
Schema II



### III. *cyclo*-(Phe-Gly-Phe-Gly<sub>2</sub>-) und *cyclo*-(Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly-)

Die Synthese erfolgte gemäß Schema III. Sie wurde so aufgebaut, daß eine minimale Zahl von Stufen bei einer maximalen Zahl gemeinsamer Vorstufen erreicht werden konnte. Die Hydrolyse von Boc-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub> (20) zu Boc-Phe-Gly-OH (21) mit NaOH verläuft hier ohne Racemisierung.

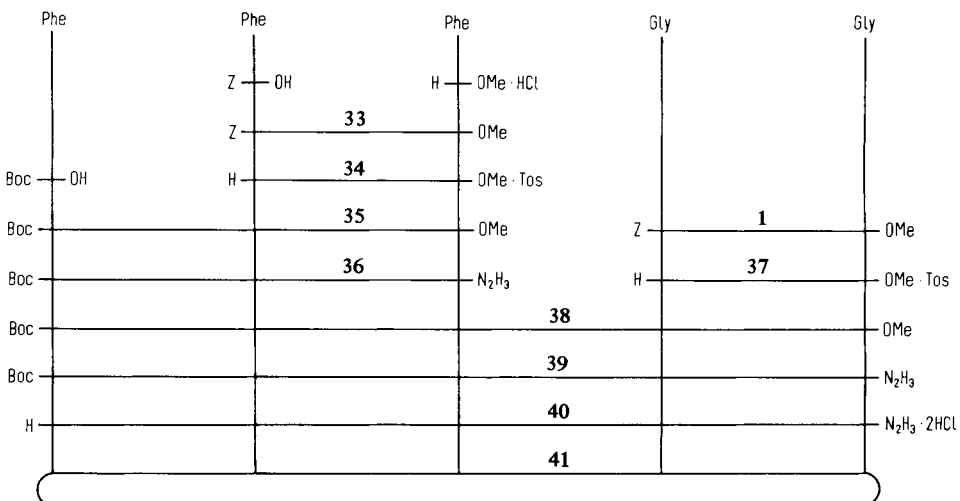
Schema III



#### IV. *cyclo*-(Phe<sub>3</sub>-Gly<sub>2</sub>-)

Der Synthesegang ist in Schema IV beschrieben. Die Hydrazinolyse von Boc-Phe<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> (35) bereitete im Gegensatz zu den Erfahrungen an Pentapeptiden (s. o.) keine Schwierigkeiten.

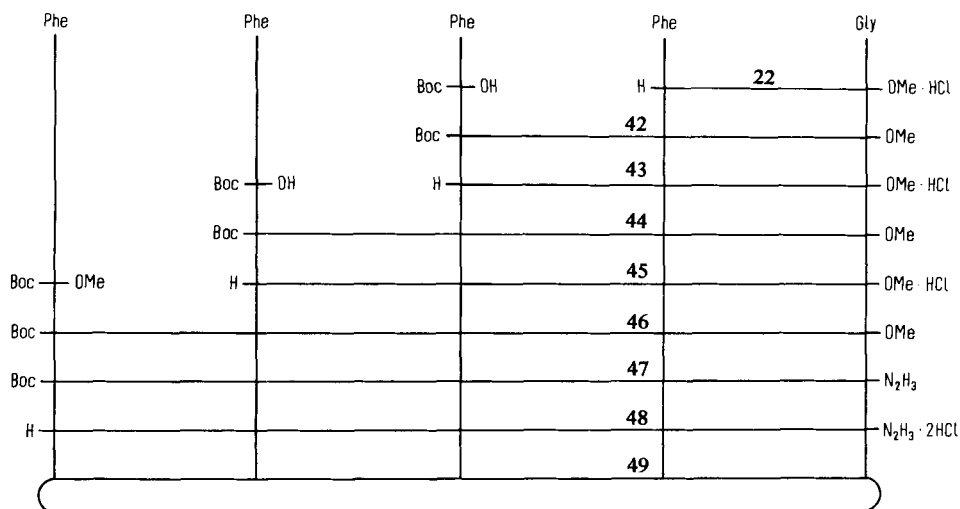
Schema IV



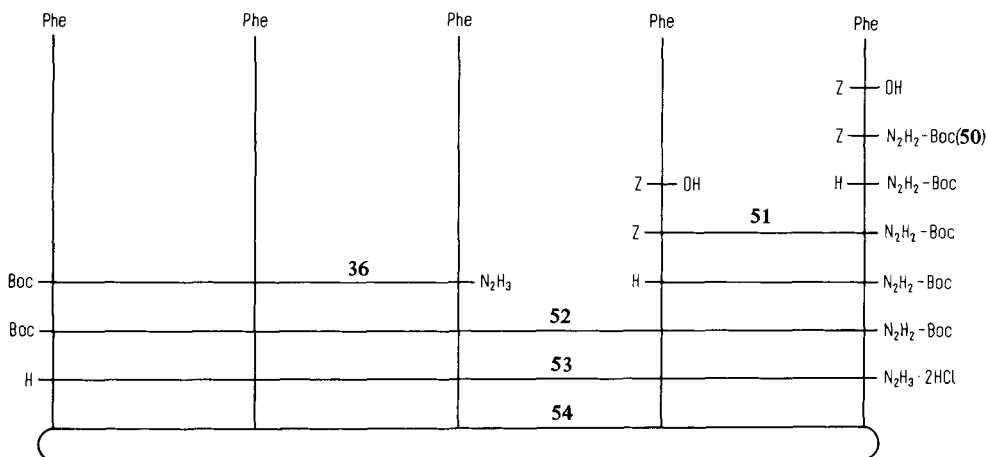
### V. *cyclo*(-Phe<sub>4</sub>-Gly-)

Die schrittweise Synthese dieses Peptids verlief problemlos entsprechend Schema V, nachdem anfängliche Versuche über die Sequenz Phe-Gly-Phe<sub>3</sub> zu keinem hinreichend reinen Cyclopentapeptid führten (s. obige allgemeine Bemerkungen).

Schema V



Schema VI



## VI. cyclo(-Ph<sub>5</sub>-)

Anfängliche Versuche<sup>18)</sup>, diese Verbindung analog dem bereits beschriebenen Schema aus dem linearen Pentapeptid-methylester darzustellen, führten zu keinem einheitlichen Produkt. Bei der Hydrazinolyse von Boc-Phe<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub> trat teilweise Bindungsspaltung auf. Die Reinigung des Hydrazids und des nachfolgenden Cyclisierungsproduktes bereitete wegen deren Schwerlöslichkeit Schwierigkeiten. Um die Hydrazinolyse auf der Pentapeptidstufe zu vermeiden, führten wir daher eine geschützte Hydrazidgruppe bereits zu Beginn der Synthese ein (Schema VI).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachbeihilfen. Der Firma *Hoechst AG* sind wir für die Anfertigung der Elementaranalysen zu Dank verpflichtet. A. F. dankt der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler, nicht korrigiert. – Drehwerte: Polarimeter LEP A2 der Firma Carl Zeiss, 1-dm-Küvette. – Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigfolien SIF Riedel de Haën. Als Laufmittel wurden verwendet: A n-Butanol/Eisessig/Wasser (3:1:1); B Chloroform/Methanol/Eisessig (95:5:3); C Ethylacetat/Pyridin/n-Butanol/Wasser (20:3:10:5). – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker HX 90, 90 MHz, PFT-Spektren. Für die Zuordnung sind die Aminosäuren vom N-Terminus ausgehend durchnummeriert. Sämtliche Spektren sind in DMSO bei 50°C aufgenommen. – MS: Varian MAT 311 A mit kombinierter FD/FI-EI Ionenquelle. In den FD-Massenspektren der underivatisierten Cyclopentapeptide werden die M<sup>+</sup> als Basispeaks registriert. Der Anodenheizstrom betrug 13–18 mA bei einer Spannung von 7–9 kV zwischen Emitter und Kathode<sup>19)</sup>.

*Z-Gly<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>* (1): Zu einer Lösung von 10.66 g (50 mmol) *Z-Gly-OH* und 7.03 ml (50 mmol) absol. Triethylamin in 150 ml absol. THF werden bei –10°C unter Rühren 4.8 ml (50 mmol) Chlorameisensäure-ethylester gegeben. Es wird 30 min bei –5°C gerührt, dann eine gekühlte Lösung von 7 g (50 mmol) *H-Gly-OCH<sub>3</sub>·HCl* und 7 ml absol. Triethylamin in 100 ml CHCl<sub>3</sub> bei –5°C zugetropft, noch 1 h bei –5°C gerührt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zugabe von weiteren 100 ml CHCl<sub>3</sub> wird der feste Rückstand abfiltriert und das Filtrat so weit eingeeengt, bis ein viskoses Öl zurückbleibt. Dieses wird in 300 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung nacheinander mit 3 × 50 ml 0.5 N HCl, 1 × 50 ml gesätt. NaCl-Lösung, 3 × 50 ml 5 proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1 × 50 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das verbleibende Öl aus Ethylacetat/Petrolether 40–80°C bei –20°C kristallisiert. Ausb. 10.34 g (73%), Schmp. 66.5–67.5°C (Lit.<sup>20)</sup> 63–65°C). DC: R<sub>F</sub> A 0.63, B 0.47, C 0.79. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.34 (s, *Z*-Arom. u. NH-Gly<sup>1</sup>); 5.05 (s, *Z*-CH<sub>2</sub>); 8.16 (t, *J* ≈ 6 Hz, NH-Gly<sup>2</sup>); 3.69 (d, *J* ≈ 6 Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.87 (d, *J* ≈ 6 Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2</sup>); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

*Z-Gly<sub>2</sub>-NHNH<sub>2</sub>* (2): 3.41 g (10 mmol) **1** in 100 ml absol. Methanol werden mit 5 ml 100proz. Hydrazinhydrat über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Bei +4°C fällt das Produkt aus. Es wird aus Methanol umkristallisiert und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 3.11 g (91%), Schmp. 165°C. DC: R<sub>F</sub> A 0.44, B 0.04, C 0.61. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.34 (s, *Z*-Arom. und NH-Gly<sup>1</sup>);

<sup>18)</sup> M. Molter, Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1976.

<sup>19)</sup> IR-Spektren von KBr-Preßlingen liegen vor und zeigen die für die jeweiligen Verbindungen charakteristischen Banden. Wegen ihrer relativ geringen Aussagekraft verzichten wir auf deren Angabe. Über die <sup>13</sup>C-NMR-Daten werden wir gesondert berichten.

<sup>20)</sup> N. F. Albertson und F. C. McKay, J. Am. Chem. Soc. **75**, 5323 (1953).

5.04 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 7.96 (t,  $J = 6$  Hz, NH-Gly<sup>2</sup>); 8.89 (s, breit, 1H) und 4.16 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>); 3.67 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup> und -Gly<sup>2</sup>).

Z-Gly<sub>2</sub>-OH (3): Aus Z-Gly-OH nach der Aktiv-Ester Methode. Ausb. 52%, Schmp. 178–179°C (Lit.<sup>21</sup>) 179–180°C). DC: R<sub>F</sub> A 0.62, B 0.14, C 0.26. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.34 (s, Z-Arom. und NH-Gly<sup>1</sup>); 5.04 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 8.01 (t,  $J = 6$  Hz, NH-Gly<sup>2</sup>); 3.65 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.77 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2</sup>)<sup>22</sup>.

Z-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> (4): 2.7 g (10 mmol) 3 werden, wie unter 1 beschrieben, umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird das gesamte Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zwischen heißem Ethylacetat und Wasser verteilt. Die org. Phase wird dann kurz mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> geschüttelt und dieses wieder abgetrennt. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus; es wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 2.54 g (75%), Schmp. 158°C (Lit.<sup>23</sup>) 151–155°C). DC: R<sub>F</sub> A 0.56, B 0.20, C 0.70. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.34 (s, Z-Arom. und NH-Gly<sup>1</sup>); 5.04 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 8.15 (t,  $J = 6$  Hz) und 8.03 (t,  $J = 6$  Hz) (NH-Gly<sup>2,3</sup>); 3.69 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.77 (d,  $J = 6$  Hz) und 3.85 (d,  $J = 6$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2,3</sup>); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

H-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> · HBr (5): 8.0 g (23.4 mmol) 4 werden in 30 ml 2 N HBr in Eisessig 90 min bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mehrfach in Methanol gelöst und wieder vom Lösungsmittel vollkommen befreit, um alles HBr zu entfernen. Das Produkt wird aus Methanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 6.05 g (90%), Schmp. 205–207°C. DC: R<sub>F</sub> A 0.28, B 0.0, C 0.15. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 8.02 (breit, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8.58 (t,  $J = 5.6$  Hz) und 8.34 (t,  $J = 5.9$  Hz) (NH-Gly<sup>2,3</sup>); 3.85 (d,  $J = 5.6$  Hz) und 3.86 (d,  $J = 5.9$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2,3</sup>); 3.62 (s, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

[C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]Br (282.1) Ber. C 29.80 H 4.29 N 14.89 O 22.69 Br 28.33  
Gef. C 29.7 H 4.6 N 14.8 O 22.4 Br 28.6

Z-Gly<sub>5</sub>-OCH<sub>3</sub> (6): Die Lösung von 1.42 g (5 mmol) 2 in 50 ml absol. THF wird bei –15°C mit 20 ml 1 N HCl, dann mit 15 ml 1 N NaNO<sub>2</sub> versetzt, 40 min bei –15°C gerührt, mit 20 ml 1 N NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit einer Lösung von 1.33 g (6 mmol) 5 und 0.85 ml Triethylamin in 80 ml absol. THF versetzt. Nach 30 min Rühren bei –15°C wird auf 0°C erwärmt und über Nacht stehengelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit ca. 100 ml Methanol ausgekocht. Es wird heiß filtriert und der Rückstand i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 1.67 g (71%), Schmp. 251–253°C (Zers.). DC: R<sub>F</sub> A 0.54, B 0.02, C 0.59. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.35 (s, Z-Arom. und NH-Gly<sup>1</sup>); 5.04 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 8.06 (t,  $J = 6$  Hz, 3H, NH-Gly<sup>2-4</sup>); 8.16 (t,  $J = 6$  Hz, NH-Gly<sup>5</sup>); 3.69 (d,  $J \approx 6.5$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.75 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2-4</sup>); 3.85 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>5</sup>); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (451.4) Ber. C 50.55 H 5.58 N 15.51 O 28.35  
Gef. C 50.3 H 5.6 N 15.8 O 28.3

Z-Gly<sub>5</sub>-NHNH<sub>2</sub> (7): 2.0 g (4.25 mmol) 6 in 60 ml N-Methylpyrrolidon werden mit 12 ml Hydrazinhydrat über Nacht stehengelassen. Das im Kühlschrank auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 1.82 g (91%), Schmp. 255–258°C (Zers.). DC: R<sub>F</sub> A 0.34, B 0.0. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7.34 (s, Z-Arom. und NH-Gly<sup>1</sup>); 5.04 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 8.01 (t,  $J = 6$  Hz, 4H, NH-Gly<sup>2-5</sup>); 3.67 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.74 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2-4</sup>); 3.67 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>5</sup>); 8.85 (s, breit, 1H) und 4.25 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> (451.4) Ber. C 47.89 H 5.58 N 21.72 O 24.81  
Gef. C 48.0 H 5.6 N 21.5 O 24.9

<sup>21</sup> M. Bergmann und L. Zervas, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1192 (1932); F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **93**, 2983 (1960).

<sup>22</sup> Das Carboxylproton wird nicht beobachtet, weil es mit dem Wasser des Lösungsmittels mäßig schnell austauscht.

<sup>23</sup> K. Hofmann, A. Lindenmann, M. Z. Magee und N. H. Kahn, J. Am. Chem. Soc. **74**, 470 (1952).

*H-Gly<sub>5</sub>-NHNH<sub>2</sub> · 2HBr* (**8**): 1.37 g (2.9 mmol) **7** werden, wie bei **5** beschrieben, umgesetzt. Ausb. 700 mg (44%), Schmp. 227–232°C (Zers.). DC:  $R_F$  A 0.08, B 0.0, C 0.05. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 8.58 (t,  $J \approx 5.6$  Hz), 8.23 (t,  $J \approx 5.2$  Hz), 8.05 (t) und 8.02 (t) (NH-Gly<sup>2-5</sup>); 3.63 (s, breit, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 3.85 (d,  $J = 5.8$  Hz), 3.77 (d,  $J = 6.8$  Hz), 3.76 (d,  $J \approx 5.6$  Hz) und 3.69 (d,  $J \approx 5.8$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2-5</sup>);  $\approx 10.5$  (sehr breit, NH von NHNH<sub>2</sub>); die Signale für NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Gly<sup>1</sup> und -Hydrazid tauschen mit dem Wasser in DMSO aus. Bei 50°C liegt die Austauschgeschwindigkeit im Bereich der NMR-Zeit-Skala. Dadurch wird das Signal so stark verbreitert, daß eine Zuordnung nicht möglich ist. Bei höheren Temperaturen beobachtet man dann ein gemittelttes Signal von NH<sub>3</sub><sup>+</sup> und H<sub>2</sub>O<sup>24)</sup>.

*cyclo(-Gly<sub>5</sub>-)* (**9**): Die Lösung von 550 mg (1.3 mmol) **8** in 20 ml absol. DMF wird bei –10°C mit 0.49 ml konz. Salzsäure und 1 ml 14proz. wäßrige NaNO<sub>2</sub>-Lösung versetzt und 30 min bei –10°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 1.2 l absol. DMF gegossen, mit 0.9 ml *N*-Ethylpiperidin neutralisiert und 14 Tage bei +4°C gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 30 ml Wasser digeriert. Der verbleibende Rückstand wird mit Methanol ausgekocht und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 90 mg (24%), Schmp. >360°C (ab 280°C Dunkel-färbung). DC:  $R_F$  A 0.27, B 0.0, C 0.28. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 7.93 (t,  $J \approx 5.6$  Hz, NH); 3.74 (d,  $J = 5.8$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly). — FD-MS: Molekülpeak 285.

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (285.3) Ber. C 42.11 H 5.30 N 24.55 O 28.04  
Gef. C 42.0 H 5.4 N 24.3 O 28.3

*Boc-Phe-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>* (**10**): Die Suspension von 2.88 g (10 mmol) **5** in 150 ml absol. Ethylacetat wird im Eisbad gekühlt. Dann werden nacheinander 1.42 ml Triethylamin, 2.66 g (10 mmol) Boc-Phe-OH in 20 ml absol. Ethylacetat, 1.2 g 1-Hydroxybenzotriazol<sup>24a)</sup> und 2.06 g (11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gelöst in 15 ml absol. Ethylacetat, zugegeben. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Trockenrohr verschlossen, 1 h im Eisbad und weitere 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend werden einige Tropfen 2 N Essigsäure und 150 ml Ethylacetat zugegeben und weitere 10 min gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und die Lösung mehrfach, wie bei **1** beschrieben, gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Produkt mit Petrolether 40–80°C ausgefällt und aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 3.34 g (76%), Schmp. 177 bis 178°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -11.1^\circ$  (1% in DMF). — DC:  $R_F$  A 0.67, B 0.16, C 0.70. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 1.29 (s, *t*-Butyl); 6.79 (d,  $J = 6.7$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.15 (t,  $J = 6.1$  Hz), 8.09 (t,  $J = 5.5$  Hz) und 7.99 (t,  $J = 5.8$  Hz) (NH-Gly<sup>2-4</sup>); 4.22 (m, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.86 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H) und 3.77 (d,  $J \approx 5.7$  Hz, 4H) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2-4</sup>);  $\delta_A = 2.76$ ,  $\delta_B = 3.04$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.8$ ,  $J_{AM} = 3.8$ ,  $J_{BM} = 9.6$  Hz; C <sub>$\beta$</sub> H<sub>2</sub>-Phe); 7.24 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (450.5) Ber. C 55.99 H 6.71 N 12.44 O 24.86  
Gef. C 56.2 H 6.8 N 12.3 O 24.6

*H-Phe-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub> · HCl* (**11**): 3.4 g (7.8 mmol) **10** werden in 100 ml 1 N HCl in Eisessig 1 h gerührt. Es wird wie unter **5** beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 2.85 g (84%), Schmp. 207–210°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = +35.8^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.39, B 0.0, C 0.31. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 8.46 (s, breit, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Phe); 8.97 (t,  $J \approx 5.8$  Hz), 8.27 (t,  $J \approx 5.6$  Hz) und 8.23 (t,  $J \approx 6.1$  Hz) (NH-Gly<sup>2-4</sup>); 4.13 (t,  $J = 7$  Hz, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.84 (d,  $J \approx 5.8$  Hz, 2H) und 3.76 (d,  $J \approx 5.9$ , 4H) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2-4</sup>); 3.12 (d,  $J = 6.5$  Hz, C <sub>$\beta$</sub> H<sub>2</sub>-Phe); 7.30 (s, Arom.); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

[C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]Cl (386.8) Ber. C 49.68 H 5.99 N 14.48 O 20.68 Cl 9.16  
Gef. C 49.4 H 6.0 N 14.4 O 20.4 Cl 9.2

<sup>24)</sup> In der Regel verzichteten wir bei den Hydraziden auf Messungen bei verschiedenen Temperaturen.

<sup>24a)</sup> W. König und R. Geiger, Chem. Ber. **106**, 3626 (1973).



*Boc-Gly-Phe-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>* (**12**): Darstellung analog **10** aus 1.87 g (5 mmol) **11** und 0.875 g (5 mmol) Boc-Gly-OH. Anstelle von DCC wurde *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid verwendet. Ausb. 1.31 (53%), Schmp. 151 °C,  $[\alpha]_{27}^{27.8} = +3.8^\circ$  (1% in DMSO). – DC:  $R_F$  A 0.55, B 0.11, C 0.68. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.36$  (s, *t*-Butyl); 6.70 (s, breit, NH-Gly<sup>1</sup>); 7.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, NH-Phe); 8.20 (t,  $J \approx 5.8$  Hz), 8.14 (t,  $J \approx 5.8$  Hz) und 7.84 (t,  $J \approx 6.2$  Hz) (NH-Gly<sup>3-5</sup>); 3.51 (d,  $J \approx 5.8$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 4.54 (M-Teil von ABMX, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.76 (d,  $J = 5.6$  Hz), 3.75 (d,  $J = 5.6$  Hz) und 3.86 (d,  $J \approx 6.0$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3-5</sup>);  $\delta_A = 2.83$ ,  $\delta_B = 3.05$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{AM} = 4.6$ ,  $J_{BM} = 9.2$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.22 (s, Arom.), 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (507.6) Ber. C 54.43 H 6.55 N 13.80 O 25.22  
Gef. C 54.3 H 6.6 N 13.5 O 25.1

*Boc-Gly-Phe-Gly<sub>3</sub>-NHNH<sub>2</sub>* (**13**): Darstellung analog **2** aus 1.0 g (2 mmol) **12**. Ausb. 0.86 g (86%), Schmp. 195–196 °C,  $[\alpha]_{27}^{27.8} = +4.4^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.39, B 0.01, C 0.39. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.36$  (s, *t*-Butyl); 6.71 (t, breit,  $J \approx 5.5$  Hz, NH-Gly<sup>1</sup>); 7.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, NH-Phe); 8.21 (t,  $J = 5.7$  Hz), 7.96 (t,  $J = 5.6$  Hz) und 7.91 (t,  $J \approx 5.5$  Hz) (NH-Gly<sup>3-5</sup>);  $\delta_A = 3.48$ ,  $\delta_B = 3.55$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 16.7$ ,  $J_{AX} \approx J_{BX} \approx 5.9$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 4.55 (m, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.68 (d,  $J \approx 5.8$ , 2H) und 3.75 (d,  $J \approx 5.6$  Hz, 4H) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3-5</sup>);  $\delta_A = 2.84$ ,  $\delta_B = 3.50$  (AB-Teil von ABMX,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J_{AM} = 4.0$ ,  $J_{BM} = 8.0$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.22 (s, Arom.); 8.87 (s, 1H) und 4.16 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>).

C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> (507.6) Ber. C 52.06 H 6.55 N 19.32 O 22.07  
Gef. C 51.8 H 6.7 N 19.0 O 21.9

*H-Gly-Phe-Gly<sub>3</sub>-NHNH<sub>2</sub> · 2 HCl* (**14**): Darstellung analog **11** aus 1.02 g (2 mmol) **13**. Die Substanz wurde ohne Reinigung weiterverwendet. Ausb. 840 mg (90%), Schmp. 110–115 °C. DC:  $R_F$  A 0.19, B 0.0, C 0.04.

*cyclo(-Phe-Gly<sub>4</sub>-)* (**15**): Darstellung analog **9** aus 936 mg (2 mmol) **14**. Ausb. 405 mg (54%), Schmp. > 300 (Zers.),  $[\alpha]_{27}^{27.8} = -52.2^\circ$  (0.5% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.42, B 0.02, C 0.47. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8.08$  (d,  $J = 8.3$  Hz, NH-Phe); 8.07 (t,  $J = 5.4$  Hz, NH-Gly<sup>A</sup>); 8.03 (t,  $J \approx 5.5$  Hz, NH-Gly<sup>B</sup>); 7.96 (t,  $J \approx 6.6$  Hz, NH-Gly<sup>C</sup>); 7.70 (t,  $J \approx 5.2$  Hz, NH-Gly<sup>D</sup>); 4.46 (m, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.72 (d,  $J = 5.4$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>A</sup>); 3.69 (d,  $J = 5.6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>B</sup>);  $\delta_A = 3.47$ ,  $\delta_B = 3.95$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.4$ ,  $J_{AX} = 4.1$ ,  $J_{BX} = 6.9$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>C</sup>);  $\delta_A = 3.53$ ,  $\delta_B = 3.82$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.0$ ,  $J_{AX} = 5.1$ ,  $J_{BX} = 6.0$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>D</sup>);  $\delta_A = 2.81$ ,  $\delta_B = 3.07$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.8$ ,  $J_{AM} = 6.4$ ,  $J_{BM} = 8.0$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.22 (Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 375.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (375.4) Ber. C 54.39 H 5.64 N 18.66 O 21.31  
Gef. C 54.6 H 5.5 N 18.4 O 21.5

*Boc-Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>* (**16**): Darstellung analog **12** aus 1.87 g (5 mmol) **11** und 1.33 g (5 mmol) Boc-Phe-OH. Ausb. 2.25 g (77%), Schmp. 161–162 °C,  $[\alpha]_{27}^{27.8} = -0.5^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.62, B 0.23, C 0.77. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.26$  (s, *t*-Butyl); 6.69 (d, breit,  $J \approx 7.6$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 7.93 (d,  $J = 8$  Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 8.15 (t,  $J \approx 6$  Hz, 2H) und 7.95 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H) (NH-Gly<sup>3-5</sup>); 4.14 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.58 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2</sup>); 3.85 (d,  $J \approx 6$  Hz), 3.76 (d,  $J = 5.6$  Hz) und 3.75 (d,  $J \approx 6$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3-5</sup>);  $\delta_A = 2.65$ ,  $\delta_B = 2.88$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J_{AM} = 4.2$ ,  $J_{BM} = 10.7$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1</sup>);  $\delta_A = 2.86$ ,  $\delta_B = 3.07$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.7$ ,  $J_{AM} = 4.7$ ,  $J_{BM} = 9.21$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>2</sup>); 7.0–7.4 (m, Arom.); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (579.7) Ber. C 60.29 H 6.58 N 11.72 O 21.42  
Gef. C 59.9 H 6.7 N 11.5 O 21.8

*Boc-Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-NHNH<sub>2</sub>* (**17**): Darstellung analog **2** aus 2.15 g (3.7 mmol) **16**. Ausb. 1.84 g (86%), Schmp. 196–199 °C,  $[\alpha]_{27}^{27.8} = -1.3^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.48, B 0.04, C 0.50. – <sup>1</sup>H-NMR

(DMSO):  $\delta = 1.27$  (s, t-Butyl); 6.72 (d, breit,  $J \approx 8$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 7.96 (d,  $J \approx 7$  Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 8.17 (t,  $J \approx 6$  Hz), 8.00 (t,  $J \approx 6$  Hz) und 7.93 (t,  $J \approx 6$  Hz) (NH-Gly<sup>3-5</sup>); 4.16 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.59 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2</sup>); 3.76 (d,  $J \approx 6$  Hz), 3.75 (d,  $J \approx 6$  Hz) und 3.69 (d,  $J \approx 6$  Hz) (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3-5</sup>);  $\delta_A = 2.66$ ,  $\delta_B = 2.88$  (AB von ABMX,  $J_{AB} \approx 14$ ,  $J_{AM} \approx 4$ ,  $J_{BM} \approx 11$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1</sup>);  $\delta_A = 2.87$ ,  $\delta_B = 3.07$  (AB von ABMX,  $J_{AB} \approx 14$ ,  $J_{AM} \approx 5.5$ ,  $J_{BM} \approx 10$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>2</sup>); 7.0–7.4 (m, Arom.), 8.88 (s, 1 H) und 4.17 (s, breit, 2 H) (NHNH<sub>2</sub>).

*H*-Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-NHNH<sub>2</sub> · 2 HCl (**18**): Darstellung analog **11** aus 780 mg (1.33 mmol) **17**. Das Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet. Ausb. 630 mg (85%), Schmp. 213–215 °C (Zers.),  $[\alpha]_{27}^{78} = 0^\circ$ ,  $[\alpha]_{27}^{405} = +7.9^\circ$  (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.33, B 0.0, C 0.26.

*cyclo*-(Phe<sub>2</sub>-Gly<sub>3</sub>-) (**19**): Darstellung analog **9** aus 1.12 g (2 mmol) **18**. Zur Aufarbeitung wird jedoch nach der Cyclisierung die Reaktionslösung auf 20 ml eingengt und in 700 ml eiskaltes 1 proz. Essigsäure eingerührt. Der angefallene voluminöse Niederschlag wird i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und mit Methanol ausgekocht. Ausb. 340 mg (38%), Schmp. 338 °C (Zers.),  $[\alpha]_{27}^{78} = -115.8^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.52, B 0.04, C 0.59. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, NH-Phe<sup>A,B</sup>); 8.33 (X-Teil von ABX, NH-Gly<sup>C</sup>); 7.93 (t,  $J \approx 6$  Hz, NH-Gly<sup>D</sup>); 7.76 (t,  $J \approx 6$  Hz, NH-Gly<sup>E</sup>); 4.37 (m) und 4.46 (m) (C<sub>2</sub>H-Phe<sup>A,B</sup>);  $\delta_A = 3.35$ ,  $\delta_B = 4.02$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.2$ ,  $J_{AX} = 4.4$ ,  $J_{BX} = 7.0$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>C</sup>);  $\delta_A = 3.53$ ,  $\delta_B = 3.94$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.3$ ,  $J_{AX} = 3.2$ ,  $J_{BX} = 7.8$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>D</sup>);  $\delta_A = 3.50$ ,  $\delta_B = 3.75$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 14.6$ ,  $J_{AX} = 5.2$ ,  $J_{BX} = 6.2$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>E</sup>);  $\delta_A = 2.75$ ,  $\delta_B = 2.83$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 14.1$ ,  $J_{AM} = 5.7$ ,  $J_{BM} = 8.0$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>A</sup>);  $\delta_A = 2.84$ ,  $\delta_B = 3.11$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.6$ ,  $J_{AM} = 6.3$ ,  $J_{BM} = 7.5$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>B</sup>); 7.0–7.4 (m, Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 465.

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (465.5) Ber. C 61.92 H 5.85 N 15.0 O 17.19

Gef. C 61.9 H 5.9 N 14.8 O 17.5

*Boc*-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub> (**20**): Darstellung analog **10** aus 26.6 g (0.1 mmol) Boc-Phe-OH und 12.6 g (0.1 mmol) H-Gly-OCH<sub>3</sub> · HCl. Ausb. 28.2 g (84%), Schmp. 99–100 °C (Lit.<sup>25</sup>) 98–99 °C),  $[\alpha]_{27}^{78} = -4.2^\circ$  (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.76, B 0.60, C 0.83. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.29$  (s, t-Butyl); 6.7 (breit, NH-Phe); 8.23 (t,  $J = 5.7$  Hz, NH-Gly); 4.22 (m, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.87 (d,  $J = 5.7$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly);  $\delta_A = 2.75$ ,  $\delta_B = 3.02$  (AB-Teil von ABMX,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J_{AM} = 4.2$ ,  $J_{BM} = 10.1$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.1–7.4 (m, Arom.); 3.64 (s, OCH<sub>3</sub>).

*Boc*-Phe-Gly-OH (**21**): 6.73 g (20 mmol) **20** werden in 60 ml Dioxan suspendiert und 40 ml 1 N NaOH zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemp. wird mit 2 N Citronensäure bei pH 5–6 angesäuert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/2 N Citronensäure (1:1) aufgenommen und die organische Phase 2 mal mit Wasser, die wäßrige Phase 4 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Aus Essigester Ausb. 5.35 g (83%), Schmp. 162–163 °C (Lit.<sup>26</sup>) 164–165 °C),  $[\alpha]_{31}^{578} = -12.0^\circ$  (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.69, B 0.25, C 0.57. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.29$  (s, t-Butyl); 6.6 (breit, NH-Phe); 8.06 (t,  $J = 5.6$  Hz, NH-Gly); 4.24 (m, C<sub>2</sub>H-Phe); 3.80 (d,  $J = 5.6$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly);  $\delta_A = 2.76$ ,  $\delta_B = 3.04$ , (AB-Teil von ABMX,  $J_{AB} = 13.6$ ,  $J_{AM} = 4.3$ ,  $J_{BM} = 10.1$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.1–7.3 (m, Arom.).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (322.4) Ber. C 59.62 H 6.88 N 8.69 Gef. C 59.78 H 6.85 N 8.87

*H*-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub> · HCl (**22**): 6.73 g (20 mmol) **20** werden in 300 ml 2 N HCl in absol. Dioxan 2 h gerührt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und 3 mal mit Methanol aufgenommen und einrotiert, um überschüssiges HCl zu entfernen. Umkristallisation aus Methanol/Ether. Ausb. 4.9 g (89%), Schmp. 138–140 °C,  $[\alpha]_{31}^{578} = +23.6^\circ$  (2.5% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.38, B 0.03, C 0.58.

<sup>25</sup>) Th. Wieland, Ch. Birr, W. Burgermeister, P. Trietsch und G. Rohr, Liebigs Ann. Chem. 1974, 32.

<sup>26</sup>) Th. Wieland, Ch. Birr und W. Burgermeister, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1.

– <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 8.56 (s, breit, NH<sub>3</sub><sup>⊕</sup>); 9.26 (t,  $J$  = 5.6 Hz, NH-Gly); 4.17 (t,  $J$  = 6.3 Hz, C<sub>α</sub>H-Phe); 3.89 (d,  $J$  = 5.6 Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Gly); 3.21 (d,  $J$  = 5.8 Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.2–7.4 (m, Arom.).

[C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]Cl (272.8) Ber. C 52.84 H 6.28 N 10.27 Gef. C 52.93 H 6.28 N 10.50

*Boc-Phe-Gly-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub>* (**23**): Darstellung analog **12** aus 5.16 g (16 mmol) **21** und 4.37 g (16 mmol) **22**. Ausb. 7.3 g (84%), Schmp. 164–166 °C,  $[\alpha]_{30}^{589} = +5.2^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.65, B 0.24, C 0.94. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 1.27 (s, t-Butyl); 6.7 (d, breit, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.33 (t,  $J$  = 5.9 Hz) und 7.93 (t,  $J$  = 4.7 Hz) (NH-Gly<sup>2,4</sup>); 7.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, NH-Phe<sup>3</sup>); 4.16 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.57 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>3</sup>); 3.72 (d,  $J$  = 5.4 Hz) und 3.85 (d,  $J$  = 5.9 Hz) (C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2,4</sup>); 2.91 (m, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1</sup>); 2.88 (m, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>3</sup>), 7.3–7.1 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (540.7) Ber. C 62.21 H 6.71 N 10.36 Gef. C 62.53 H 6.75 N 10.11

*H-Phe-Gly-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub> · HCl* (**24**): Darstellung analog **22** aus 5.9 g (11 mmol) **23**. Ausb. 4.6 g (80%), Schmp. 128–130 °C,  $[\alpha]_{30}^{589} = +17.2^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.45, B 0.0, C 0.61. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 8.45 (s, breit, NH<sub>3</sub><sup>⊕</sup>); 8.79 (t,  $J$  = 5.3 Hz) und 8.52 (t,  $J$  = 5.9 Hz) (NH-Gly<sup>2,4</sup>); 8.27 (d,  $J$  = 8.6 Hz, NH-Phe<sup>3</sup>); 4.00–4.19 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 3.84 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H) und 3.45–3.93 (m, 2H) (C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>2,4</sup>); 4.57 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>3</sup>); 2.73–3.21 (m, 4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1,3</sup>); 7.1–7.3 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

[C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]Cl · H<sub>2</sub>O (495.1) Ber. C 55.80 H 6.31 N 11.32 Gef. C 55.92 H 6.13 N 11.55

*Boc-Gly-Phe-Gly-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub>* (**25**): Darstellung analog **12** aus 3.0 g (6.3 mmol) **24** und 1.4 g (8 mmol, 25% Überschuß) Boc-Gly-OH. Ausb. 3.40 g (91%), Schmp. 188–190 °C,  $[\alpha]_{30}^{589} = +90.9^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.68, B 0.10, C 0.91. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 1.35 (s, t-Butyl); 6.64 (t, breit, NH-Gly<sup>1</sup>); 7.83 (d,  $J$  = 8.5 Hz) und 7.93 (d,  $J$  = 9.0 Hz) (NH-Phe<sup>2,4</sup>); 8.08 (t,  $J$  = 4.9 Hz) und 8.31 (t,  $J$  = 5.6 Hz) (NH-Gly<sup>3,5</sup>); 3.57 (m, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 4.03–4.64 (m, 2H, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>2,4</sup>); 3.61 (m) und 3.85 (d,  $J$  = 4.4 Hz) (4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3,5</sup>); 2.62–3.22 (m, 4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>2,4</sup>); 7.1–7.3 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (597.8) Ber. C 60.29 H 6.58 N 11.72 Gef. C 60.17 H 6.61 N 11.88

*Boc-Gly-Phe-Gly-Phe-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (**26**): Darstellung analog **2** aus 1.8 g (3 mmol) **25**. Ausb. 1.56 g (87%), Schmp. 203–204 °C,  $[\alpha]_{30}^{589} = +12.4^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.54, B 0.0, C 0.84. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 1.35 (s, t-Butyl); 6.68 (t, breit, NH-Gly<sup>1</sup>); 7.89 (d,  $J$  = 8.0 Hz) und 7.97 (d,  $J$  = 7.8 Hz) (NH-Phe<sup>2,4</sup>); 8.14 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, NH-Gly<sup>3,5</sup>); 3.52 (m, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>1</sup>); 4.41–4.64 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>2,4</sup>); 3.65 (d,  $J$  = 4.2 Hz) und 3.70 (d,  $J$  = 4.2 Hz) (4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3,5</sup>); 2.68–3.20 (m, 4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>2,4</sup>); 7.1–7.3 (m, Arom.);  $\approx$  8.5 (s, breit, 1H) und  $\approx$  4.1 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>).

C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> (597.8) Ber. C 58.28 H 6.58 N 16.41 Gef. C 57.88 H 6.40 N 16.40

*H-Gly-Phe-Gly-Phe-Gly-NHNH<sub>2</sub> · 2 HCl* (**27**): Darstellung analog **11** aus 1.40 g (2.35 mmol) **26**. Ausb. 1.30 g (98%), Schmp. 153–155 °C,  $[\alpha]_{30}^{589} = +6.6^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.34, B 0.0, C 0.36.

*cyclo(-Phe-Gly-Phe-Gly<sub>2</sub>-)* (**28**): Darstellung analog **9** aus 570 mg (1 mmol) **27**. Ausb. 270 mg (58%), Schmp. 348–350 °C (Zers.),  $[\alpha]_{30}^{589} = -59.4^\circ$  (1% in DMSO). DC: R<sub>F</sub> A 0.60, B 0.08, C 0.70. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 8.26 (t, NH-Gly<sup>A</sup>); 7.98 (t, NH-Gly<sup>B</sup>); 7.91 (t, NH-Gly<sup>C</sup>); 8.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, NH-Phe<sup>D</sup>); 8.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, NH-Phe<sup>E</sup>);  $\delta_A = 3.46$ ,  $\delta_B = 3.84$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.6$ ,  $J_{AX} = 6.2$ ,  $J_{BX} = 5.5$  Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>A</sup>);  $\delta_A = 3.42$ ,  $\delta_B = 4.03$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.0$ ,  $J_{AX} = 7.3$ ,  $J_{BX} = 4.6$  Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>B</sup>);  $\delta_A = 3.27$ ,  $\delta_B = 3.78$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 14.9$ ,  $J_{AX} = 5.7$ ,  $J_{BX} = 4.5$  Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>C</sup>); 4.38 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>D</sup>); 4.46 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>E</sup>);  $\delta_A = 2.82$ ,  $\delta_B = 3.10$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.8$ ,  $J_{AM} = 7.0$ ,  $J_{BM} = 8.9$  Hz, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>D</sup>);  $\delta_A = 2.80$ ,  $\delta_B = 3.02$ ,

(AB von ABMX,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{AM} = 8.0$ ,  $J_{BM} = 6.9$  Hz,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>E</sup>); 7.21–7.23 (m, Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 465.

$C_{24}H_{27}N_5O_5$  (465.5) Ber. C 61.92 H 5.85 N 15.04 O 17.19  
Gef. C 61.9 H 5.6 N 14.7 O 17.5

*Boc-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub>* (29): Darstellung analog 12 aus 2.5 g (5.2 mmol) 24 und 1.80 g (6.5 mmol) Boc-Phe-OH. Ausb. 2.17 g (60%), Schmp. 163–164°C,  $[\alpha]_{25}^{57.8} = -18.9^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.74, B 0.08, C 0.76. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.26$  (s, t-Butyl); 7.10–7.40 (m, breit, NH-Phe<sup>1</sup> und Arom.); 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz) und 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz) (NH-Phe<sup>2,4</sup>); 7.94 (t,  $J = 7.8$  Hz) und 8.35 (t,  $J = 5.8$  Hz) (NH-Gly<sup>3,5</sup>); 4.18 (m, 1H,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>1</sup>); 4.57 (m, 2H,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>2,4</sup>); 3.68 (m, 2H) und 3.85 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz) ( $C_{\alpha}H_2$ -Gly<sup>3,5</sup>); 2.65–3.03 (m, 6H) ( $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>1,2,4</sup>); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

$C_{37}H_{45}N_5O_8$  (688.0) Ber. C 64.62 H 6.59 N 10.18 Gef. C 64.42 H 6.71 N 10.29

*Boc-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (30): Darstellung analog 2 aus 2.25 g (3.3 mmol) 29. Ausb. 1.90 g (95%), Schmp. 220–221°C,  $[\alpha]_{30}^{89} = +16.0^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.68, B 0.10, C 0.70. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.26$  (s, t-Butyl); 7.0–7.4 (m, NH-Phe<sup>1</sup> und Arom.); 7.80 (d,  $J \approx 7.5$  Hz) und 7.91 (d,  $J \approx 7.5$  Hz) (NH-Phe<sup>2,4</sup>); 8.13 (t,  $J \approx 5.8$  Hz) und 8.07 (t,  $J = 5.0$  Hz) (NH-Gly<sup>3,5</sup>); 4.17 (m, 1H,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>1</sup>); 4.56 (m, 2H,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>2,4</sup>); 3.67 (d,  $J \approx 5.6$  Hz, 4H,  $C_{\alpha}H_2$ -Gly<sup>3,5</sup>); 2.5 bis 3.2 (m, 6H,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>1,2,4</sup>); 7.0–7.4 (m, Arom.); 8.81 (s, 1H) und 4.0–4.3 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>).

$C_{36}H_{45}N_7O_7$  (688.0) Ber. C 62.84 H 6.59 N 14.26 Gef. C 62.45 H 6.21 N 14.35

*H-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly-NHNH<sub>2</sub> · 2 HCl* (31): Darstellung analog 11 aus 1.7 g (2.5 mmol) 30. Ausb. 1.45 g (89%), Schmp. 152–153°C,  $[\alpha]_{30}^{89} = +11.7^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.38, B 0.0, C 0.41.

*cyclo(-Phe<sub>2</sub>-Gly-Phe-Gly-)* (32): Darstellung analog 9 aus 725 mg (1.1 mmol) 31. Ausb. 330 mg (54%), Schmp. 335°C (Zers.),  $[\alpha]_{30}^{89} = -61.9^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.0, B 0.19, C 0.0. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8.20$  (d,  $J = 7.3$  Hz, NH-Phe<sup>A</sup>); 7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, NH-Phe<sup>B</sup>); 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, NH-Phe<sup>C</sup>); 8.48 (t, NH-Gly<sup>D</sup>); 8.18 (t, NH-Gly<sup>E</sup>); 4.23 (m,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>A</sup>); 4.43 (m,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>B</sup>); 4.46 (m,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>C</sup>);  $\delta_A = 3.85$ ,  $\delta_B = 4.14$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.9$ ,  $J_{AX} = 7.1$ ,  $J_{BX} = 6.8$  Hz,  $C_{\alpha}H_2$ -Gly<sup>D</sup>);  $\delta_A = 3.36$ ,  $\delta_B = 3.88$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $J_{AX} = 6.0$ ,  $J_{BX} = 6.7$  Hz,  $C_{\alpha}H_2$ -Gly<sup>E</sup>);  $\delta_A = 2.85$ ,  $\delta_B = 3.20$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.5$ ,  $J_{AM} = 10.2$ ,  $J_{BM} = 5.8$  Hz,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>A</sup>);  $\delta_A = 2.77$ ,  $\delta_B = 3.10$  (AB von ABMX, 4H,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>B,C</sup>); 7.20–7.40 (m, Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 555.

$C_{31}H_{33}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (555.6) Ber. C 65.94 H 6.07 N 12.40 O 15.58  
Gef. C 66.0 H 5.6 N 12.4 O 15.5

*Z-Phe<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>* (33): Darstellung analog Lit.<sup>27)</sup> Ausb. 4.0 g (89%), Schmp. 146–148°C (Lit.<sup>27)</sup> 148–149°C),  $[\alpha]_{30}^{57.8} = -23.8^\circ$  (5% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.80, B 0.82, C 0.92. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 7.23$  (s, breit, Z-Arom.); 4.95 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 7.0–7.4 (m, NH-Phe<sup>1</sup> und Arom.); 8.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 4.34 (m,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>1</sup>); 4.56 (m,  $C_{\alpha}H$ -Phe<sup>2</sup>);  $\delta_A = 2.69$ ,  $\delta_B = 2.98$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J_{AM} = 7.1$ ,  $J_{BM} = 10.0$  Hz,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>1</sup>);  $\delta_A = 2.97$ ,  $\delta_B = 3.04$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 14.4$ ,  $J_{AM} = 7.3$ ,  $J_{BM} = 10.6$  Hz,  $C_{\beta}H_2$ -Phe<sup>2</sup>); 3.59 (s, OCH<sub>3</sub>).

$C_{27}H_{28}N_2O_5$  (460.4) Ber. C 70.42 H 6.13 N 6.08 O 17.38  
Gef. C 70.2 H 6.3 N 6.2 O 17.3

*Boc-Phe<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>* (35): 3.44 g (6 mmol) 33 in 150 ml absol. DMF werden mit 1.14 g *p*-Toluolsulfonsäurehydrat versetzt und in Gegenwart von 300 mg Katalysator (10% Pd auf Aktivkohle) über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene DC-reine H-Phe<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> · Tosylat (34) ( $R_F$  A 0.68, B 0.17,

<sup>27)</sup> K. Blaha, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 4000 (1969).

C 0.81) wurde ohne weitere Reinigung als Öl in 150 ml Ethylacetat gelöst und analog **10** mit 1.91 g (7.2 mmol) Boc-Phe-OH umgesetzt. Ausb. 2.74 g (80%), Schmp. 174–176°C,  $[\alpha]_{27}^{25.8} = 20.7^\circ$  (5% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.83, B 0.81, C 0.92. —  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 1.26$  (s, t-Butyl); 6.67 (d,  $J = 8$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.39 (d,  $J = 7.8$  Hz) und 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz) (NH-Phe<sup>2,3</sup>); 4.12 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.53 (m) und 4.59 (m) (C<sub>α</sub>H-Phe<sup>2,3</sup>); 2.5–3.2 (m, 6H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-3</sup>); 7.0–7.45 (m, Arom.); 3.58 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (573.7) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32 O 16.73  
Gef. C 68.9 H 6.9 N 7.6 O 16.6

*Boc-Phe<sub>3</sub>-NHNH<sub>2</sub>* (**36**): 2.3 g (4 mmol) **35** werden in 10 ml heißem Methanol gelöst, mit 6 ml 100proz. Hydrazinhydrat versetzt und 30 min auf dem Dampfbad unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch bleibt dann 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Danach wird der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit kaltem Ethanol und Ether gewaschen und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH getrocknet. Ausb. 1.38 g (60%), Schmp. 201–204°C,  $[\alpha]_{27}^{57.8} = -25.8^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.82, B 0.63, C 0.92. —  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 1.25$  (s, t-Butyl); 6.68 (d,  $J = 8$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.08 (d,  $J = 8.3$  Hz) und 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz) (NH-Phe<sup>2,3</sup>); 4.11 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.48 (m) und 4.55 (m) (C<sub>α</sub>H-Phe<sup>2,3</sup>); 2.55–3.13 (m, 6H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-3</sup>); 9.00 (s, breit, 1 H) und 4.24 (s, breit, 2 H) (NHNH<sub>2</sub>); 7.0–7.45 (m, Arom.).

C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (573.6) Ber. C 67.00 H 6.85 N 12.21 O 13.94  
Gef. C 66.8 H 6.7 N 12.5 O 14.0

*Boc-Phe<sub>3</sub>-Gly<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>* (**38**): 670 mg (2.4 mmol) **1** werden, wie bei **35** beschrieben, hydriert. Der nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen erhaltene Rückstand **37** wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und im Kältebad (–20°C) mit 0.32 ml (2.4 mmol) *N*-Ethylpiperidin neutralisiert. 1.71 g (3 mmol) **36** werden in 30 ml DMF gelöst und unter Rühren bei –15°C zuerst mit 1.48 ml konz. Salzsäure, dann mit 2.18 ml 14proz. wäßriger NaNO<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Nach 30 min erfolgt die Zugabe der neutralisierten Aminokomponente zum entstandenen Azid. Die Mischung wird über Nacht im Kälteraum bei 0°C gehalten, das Lösungsmittel dann im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Versetzen mit 5proz. Citronensäure ausgefällt. Nach Waschen und Trocknen wird über eine LH20-Säule mit DMF chromatographiert. Ausb. 1.28 g (82%), Schmp. 187–190°C,  $[\alpha]_{27}^{57.8} = -23.9^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.77, B 0.60, C 0.93. —  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 1.25$  (s, t-Butyl); 6.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.15 (d,  $J = 7.6$  Hz) und 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz) (NH-Phe<sup>2,3</sup>); 8.07 (t, breit,  $J = 5.8$  Hz, 2H, NH-Gly<sup>4,5</sup>); 4.12 (m, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.4–4.7 (m, 2H, C<sub>α</sub>H-Phe<sup>2,3</sup>); 3.61 (d,  $J = 5.61$  Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>4</sup>); 3.86 (d,  $J = 5.86$  Hz, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>5</sup>); 2.5–3.3 (m, 6H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-3</sup>); 7.0–7.3 (m, Arom.); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (687.8) Ber. C 64.61 H 6.59 N 10.18 O 18.61  
Gef. C 64.4 H 6.8 N 10.2 O 18.6

*cyclo(-Phe<sub>3</sub>-Gly<sub>2</sub>-)* (**41**): 1032 mg (1.5 mmol) **38** werden, wie unter **36** beschrieben, hydrazinolytisch. Ausb. 897 mg (87%) **39**. Ohne weitere Reinigung wird das Produkt analog **22** weiter umgesetzt. Ausb. 783 mg (80%) **40**. Die Cyclisierung erfolgt nach den unter **9** beschriebenen Bedingungen. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und mit 150 ml 5proz. Citronensäure versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht, sorgfältig mit Wasser, kaltem Ethanol, Essigester und Ether gewaschen, i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH getrocknet und in DMF über Sephadex LH 20 chromatographiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen mit der längsten Retentionszeit werden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Ether ausgefällt. Ausb. 241.7 mg (29%, bezogen auf **38**), Schmp.: ab 295°C Braunfärbung und Zers.;  $[\alpha]_{27}^{57.8} = -129.4^\circ$  (1% in DMSO). DC:  $R_F$  A 0.69, B 0.08, C 0.67. —  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 8.35$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, NH-Phe<sup>A</sup>); 7.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, NH-Phe<sup>B,C</sup>); 8.53 (t,  $J = 5.5$  Hz, Gly<sup>D</sup>); 7.69 (t,  $J = 5.2$  Hz, NH-Gly<sup>E</sup>); 4.35 (d, vom M-Teil, C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>A</sup>); 4.27 (d vom M-Teil, 1H) und 4.25 (d vom M-Teil, 1H) (C<sub>α</sub>H-Phe<sup>B,C</sup>);  $\delta_A = 3.42$ ,  $\delta_B = 3.90$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 15.4$ ,  $J_{AX} = 5.1$ ,  $J_{BX} =$

6.4 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>D</sup>); 3.66 (d, *J* = 5.1 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>E</sup>); 2.60–3.25 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>A-C</sup>); 6.95–7.45 (m, Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 555.

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (555.6) Ber. C 67.01 H 5.99 N 12.60 O 14.40

Gef. C 66.9 H 6.1 N 12.9 O 14.1

*Boc-Phe-Phe-Gly-OCH<sub>3</sub>* (**42**): Darstellung aus 3.27 g (12 mmol) **22** und 3.2 g (12 mmol) Boc-Phe-OH analog **10** (jedoch wird anstelle von Triethylamin *N*-Methylmorpholin eingesetzt). Ausb. 3.4 g (60%), Schmp. 155–157°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -18.5^\circ$  (5% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.80, B 0.79, C 0.74. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 1.28 (s, *t*-Butyl); 6.67 (d, breit, NH-Phe<sup>1</sup>); 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 8.31 (t, *J* = 5.8 Hz, NH-Gly<sup>3</sup>); 4.18 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.66 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2</sup>); 3.87 (d, *J* = 5.8 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3</sup>); ≈ 2.93 (m, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-2</sup>); 7.15–7.30 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (483.6) Ber. C 64.58 H 6.88 N 8.69 Gef. C 64.4 H 6.8 N 8.5

*H-Phe<sub>2</sub>-Gly-OCH<sub>3</sub> · HCl* (**43**): Darstellung analog **11** aus 2.14 g (4.5 mmol) **42**. Ausb. 1.7 g (90%), Schmp. 193–195°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -16.3^\circ$  (5% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.59, B 0.48, C 0.70. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 8.20 (s, breit, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Phe<sup>1</sup>); 8.86 (d, *J* = 8.06 Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 8.48 (t, *J* = 5.61 Hz, NH-Gly<sup>3</sup>); 4.02 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.59 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2</sup>); 3.86 (d, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>3</sup>); ≈ 3.08 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-2</sup>); 7.15–7.33 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

*Boc-Phe<sub>3</sub>-Gly-OCH<sub>3</sub>* (**44**): Darstellung analog **12** aus 1.05 g (2.5 mmol) **43** und 0.67 g Boc-Phe-OH (Neutralisation mit *N*-Methylmorpholin anstelle von Triethylamin). Ausb. 1.44 g (90%), Schmp. 183–184°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -21.3^\circ$  (5% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.75, B 0.59, C 0.70. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 1.26 (s, *t*-Butyl); 6.66 (d, breit, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz) und 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz) (NH-Phe<sup>2-3</sup>); 8.20 (t, *J* = 5.1 Hz, NH-Gly<sup>4</sup>); 4.14 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); ≈ 4.61 (m, 2H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2-3</sup>); 3.86 (d, *J* = 5.9 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>4</sup>); ≈ 2.9 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-3</sup>); 7.15–7.30 (m, Arom.); 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (640.7) Ber. C 66.65 H 6.71 N 8.88 Gef. C 66.5 H 6.7 N 8.6

*H-Phe<sub>3</sub>-Gly-OCH<sub>3</sub> · HCl* (**45**): Darstellung analog **11** aus 1.24 g **44**. Ausb. 970 mg (81%), Schmp. 225–227°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -11.7^\circ$  (5% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.35, B 0.05, C 0.27. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 8.16 (s, breit, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Phe<sup>1</sup>); 8.92 (d, *J* = 7.8 Hz) und 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz) (NH-Phe<sup>2-3</sup>); 8.32 (t, *J* = 5.5 Hz, NH-Gly<sup>4</sup>); 4.00 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); ≈ 4.57 (m, 2H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2-3</sup>); 3.83 (d, *J* = 5.6 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>4</sup>); ≈ 3.0 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-3</sup>); ≈ 7.2 (m, Arom.); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

*Boc-Phe<sub>4</sub>-Gly-OCH<sub>3</sub>* (**46**): Darstellung analog **44** aus 900 mg (1.6 mmol) **45** und 0.44 g Boc-Phe-OH. Ausb. 1.1 g (90%), Schmp. 216–217°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -24.0^\circ$  (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.80, B 0.50, C 0.71. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 1.25 (s, *t*-Butyl); 6.76 (d, breit, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) und 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) (NH-Phe<sup>2-4</sup>); 8.20 (t, *J* = 5.9 Hz, NH-Gly<sup>5</sup>); 4.11 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); ≈ 4.58 (m, 3H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2-4</sup>); 3.85 (d, *J* = 5.9 Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>5</sup>); ≈ 2.85 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-4</sup>); 7.15–7.30 (m, Arom.); 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>).

C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (777.9) Ber. C 67.94 H 6.61 N 9.00 Gef. C 67.7 H 6.6 N 9.0

*Boc-Phe<sub>4</sub>-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (**47**): 780 mg (1 mmol) **46** werden in 100 ml siedendem absol. Methanol gelöst, in der Siedehitze mit 6 ml 100proz. Hydrazinhydrat versetzt, 2 h unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird mehrfach im Rotationsverdampfer eingedampft, um überschüssiges Hydrazinhydrat zu entfernen. Es wird aus Methanol/Ether umkristallisiert und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Ausb. 0.64 g (85%), Schmp. 238°C,  $[\alpha]_{27}^{578} = -27.7^\circ$  (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.55, B 0.13, C 0.52. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 1.26 (s, *t*-Butyl); 6.79 (d, breit, NH-Phe<sup>1</sup>); 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz) und 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz) (NH-Phe<sup>2-4</sup>); 8.23 (t, *J* = 5.8 Hz, NH-Gly<sup>5</sup>); 4.13 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); ≈ 4.6 (m, 3H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2-4</sup>); 3.88 (d, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly<sup>5</sup>); ≈ 2.9 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-4</sup>); ≈ 7.2 (m, Arom.), 8.86 (s, 1H) und 4.16 (s, breit, 2H) (NHNH<sub>2</sub>).

C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> (777.9) Ber. C 66.39 H 6.61 N 12.60 Gef. C 66.0 H 6.4 N 13.0

*H-Phe<sub>4</sub>-Gly-NHNH<sub>2</sub> · 2 HCl* (**48**): Darstellung analog **11** aus 640 mg (0.82 mmol) **47**. Ausb. 560 mg (93%), Schmp. 241 °C (Zers.),  $[\alpha]_{27}^{57.8} = -2.3^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.62, B 0.11, C 0.52.  $[C_{38}H_{45}N_7O_5]Cl_2$  Ber. C 60.80 H 6.04 N 13.06 Gef. C 60.9 H 6.1 N 13.0

*cyclo(-Phe<sub>4</sub>-Gly-)* (**49**): Darstellung analog **9** aus 100 mg (0.14 mmol) **48**. Ausb. 45 mg (50%), Schmp. 313–316 °C (Dunkelfärbung),  $[\alpha]_{27}^{57.8} = -91.4^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.0, B 0.09, C 0.0. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8.30$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, NH-Phe<sup>A,B</sup>); 8.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, NH-Phe<sup>C</sup>); 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, NH-Phe<sup>D</sup>); 8.44 (t,  $J \approx 6$  Hz, NH-Gly); 4.17 (m), 4.25 (m), 4.35 (m) und 4.39 (m) (C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1-4</sup>);  $\delta_A = 3.26$ ,  $\delta_B = 3.97$  (AB von ABX,  $J_{AB} = 14.6$ ,  $J_{AX} = 5.1$ ,  $J_{BX} = 6.9$  Hz, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Gly);  $\approx 3.1$  (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-4</sup>); 7.0–7.4 (m, Arom.) — FD-MS: Molekülpeak 645.

$C_{38}H_{39}N_5O_5 \cdot H_2O$  (645.76 + 18.01) Ber. C 68.76 H 6.23 N 10.55 O 14.46  
Gef. C 68.9 H 5.9 N 10.8 O 13.9

*Z-Phe-NHNH-Boc* (**50**): Zu einer Lösung von 10 g (33 mmol) Z-Phe-OH und 4.65 ml (33 mmol) Triethylamin in 100 ml THF tropft man unter Rühren bei –10 °C 3.2 ml (33 mmol) Chlorameisensäure-ethylester. Nach 10 min wird mit 4.36 g (33 mmol) Boc-NHNH<sub>2</sub> versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. (eine Badtemp. von 35 °C sollte dabei nicht überschritten werden!) wird der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt und die organ. Phase — wie unter **21** beschrieben — gewaschen und getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer verbleibende Öl kristallisiert nach Behandeln mit Essigester/Petrolether aus. Ausb. 11.3 g (82%), Schmp. 104–107 °C (Lit.<sup>28)</sup> 81–84 °C),  $[\alpha]_{22}^{58} = -24.4^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.76, B 0.70, C 0.84. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 7.10$ –7.4 (m, 11H, NH-Phe und Arom.); 4.93 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 4.31 (M-Teil von ABMX,  $J_{MX} = 8.8$  Hz, C<sub>2</sub>H-Phe);  $\delta_A = 2.79$ ,  $\delta_B = 3.02$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J_{AM} = 3.4$ ,  $J_{BM} = 11.0$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 8.57 (s, breit, 1H) und 9.73 (s, breit, 1H) (NHNH); 1.40 (s, t-Butyl).

$C_{22}H_{27}N_3O_5$  (413.5) Ber. C 63.91 H 6.58 N 10.16 Gef. C 63.53 H 6.47 N 10.23

*Z-Phe<sub>2</sub>-NHNH-Boc* (**51**): 6.0 g (14.5 mmol) **50** in 100 ml DMF werden in Gegenwart von 700 mg Katalysator (10% Pd auf C) über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung auf 20 ml eingeeengt und zu einer gerührten eiskalten Lösung von 4.38 g (14.5 mmol) Z-Phe-OH und 1 g 1-Hydroxybenzotriazol in 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Anschließend rührt man mit 2.8 g (14.6 mmol) *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-*N'*-ethylcarbodiimid 30 min bei ca. –5 °C und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Nach weiteren 4 h wird analog **50** aufgearbeitet. Ausb. 7.69 g (94%), Schmp. 172–174 °C,  $[\alpha]_{22}^{57.8} = -35.3^\circ$  (2% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.78, B 0.68, C 0.86. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 7.0$ –7.4 (m, 16H, NH-Phe<sup>1</sup> und Arom.); 4.92 (s, Z-CH<sub>2</sub>); 7.95 (d,  $J = 7.9$  Hz, NH-Phe<sup>2</sup>); 4.24 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.61 (m, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2</sup>);  $\delta_A = 2.67$ ,  $\delta_B = 2.91$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 14$ ,  $J_{AM} = 3.0$ ,  $J_{BM} = 10.7$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1</sup>);  $\delta_A = 2.84$ ,  $\delta_B = 3.06$  (AB von ABMX,  $J_{AB} = 14$ ,  $J_{AM} = 4.3$ ,  $J_{BM} = 10.1$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>2</sup>); 9.71 (s, breit, 1H) und 8.59 (s, breit, 1H) (NHNH); 1.41 (s, t-Butyl).

$C_{31}H_{36}N_4O_6$  (560.6) Ber. C 66.41 H 6.47 N 9.99 Gef. C 66.36 H 6.52 N 10.03

*Boc-Phe<sub>5</sub>-N<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Boc* (**52**): 1.4 g (2.5 mmol) **51** werden in 40 ml DMF, wie unter **51** beschrieben, hydriert und aufgearbeitet. 1.65 g (2.9 mmol) **36** werden analog **38** mit der oben erhaltenen Aminokomponente umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.86 g (76%), Schmp.: ab 230 °C Braunfärbung, ab 258 °C Schmelzen unter Zersetzung.  $[\alpha]_{25}^{57.8} = -24.0^\circ$  (1% in DMF). DC:  $R_F$  A 0.82, B 0.51, C 0.75. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1.24$  (s, breit, 9H, t-Butyl); 7.0–7.4 (m, 26H, NH-Phe<sup>1</sup> und Arom.); 8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz), 7.99 (d,  $J = 7.8$  Hz), 7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz) und 7.8 (d,  $J = 8.1$  Hz)

<sup>28)</sup> E. Wünsch und G. Wendberger, Chem. Ber. 97, 2504 (1964).

(NH-Phe<sup>2-5</sup>); 4.09 (M-Teil von ABMX, 1 H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>1</sup>); 4.54 (m, 4 H, C<sub>2</sub>H-Phe<sup>2-5</sup>); 2.58–3.0 (m, 10 H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe<sup>1-5</sup>); 9.65 (s, breit, 1 H) und 8.60 (s, breit, 1 H) (NHNH); 1.40 (s, 9 H, t-Butyl).

C<sub>35</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub> (968.2) Ber. C 68.23 H 6.77 N 10.13 Gef. C 68.03 H 6.68 N 10.42

*cyclo(-Phe<sub>5</sub>-)* (**54**): 1.02 g (1.06 mmol) **52** werden analog **22** 2.5 h in 3 N HCl/Dioxan gerührt und aufgearbeitet. Da **53** im NMR-Spektrum keine Signale der BOC-Gruppe mehr zeigt, wird es ohne weitere Reinigung analog **40** cyclisiert und aufgearbeitet. Ausb. 250 mg (33%, bezogen auf **52**), Schmp. 250–254°C,  $[\alpha]_{25}^{25}$  = –124.3° (1% in DMF). DC: R<sub>F</sub> A 0.00, B 0.28, C 0.00. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 8.25 (d, J = 8.3 Hz, NH-Phe); 4.16 (M-Teil von ABMX, C<sub>2</sub>H-Phe); 2.8–3.2 (m, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>-Phe); 7.0–7.2 (m, Arom.). – FD-MS: Molekülpeak 735.

C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (735.9) Ber. C 73.44 H 6.17 N 9.52 Gef. C 73.10 H 6.28 N 9.85

[189/77]