

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

115. JAHRGANG · HEFT 3 · SEITE 833–1258

Dieses Heft wurde am 3. März 1982 ausgegeben.

Der 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-(Dmoc)-Rest als Zweistufen-Schutzgruppe für die Aminofunktion von Aminosäuren und Peptiden

*Horst Kunz** und *Regina Barthels*¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,
Joh.-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 16. Juni 1981

Der 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-(Dmoc)-Rest (**4**) als Schutzgruppe für die Aminofunktion ist gegen Basen und gegen Trifluoressigsäure stabil. Peptidsynthesen mit Dmoc-Aminosäuren werden nach dem Mischanhydrid- und nach dem modifizierten Carbodiimid-Verfahren durchgeführt. Zur Abspaltung der Dmoc-Schutzgruppe wird diese mit Peressigsäure am Schwefel oxidiert (z. B. zu **13**, **14**). Die dabei gebildete CH-acide Form kann unter milden basischen Bedingungen von der blockierten Aminofunktion abgelöst werden.

The 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl (Dmoc) Group as Two-Step Amino Protective Function in Peptide Chemistry

The 1,3-dithian-2-ylmethoxycarbonyl (Dmoc) group (**4**) as amino protective function is stable against bases and trifluoroacetic acid. The peptide condensation of Dmoc-amino acids is carried out applying the mixed anhydride or modified carbodiimide procedures. Removal of the Dmoc-protective function is achieved by oxidation at the sulfur centers with peracetic acid (e. g. to **13**, **14**), followed by the cleavage of the so formed CH acidic moiety under mild basic conditions.

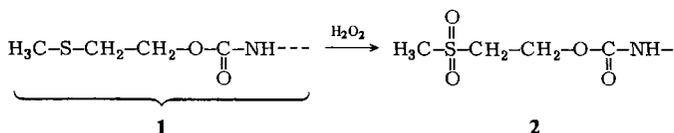
Schutzgruppen für die Peptidsynthese müssen zwei wichtigen Kriterien genügen: Sie sollen während der Kondensationsreaktion einen beständigen Schutz der blockierten funktionellen Gruppe gewährleisten und sich andererseits nach der Kondensation unter möglichst milden Bedingungen wieder abspalten lassen.

Chem. Ber. **115**, 833–845 (1982)

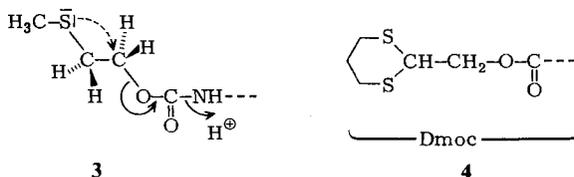
© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1982

0009–2940/82/0303–0833 \$ 02.50/0

Diese sich teilweise widersprechenden Anforderungen werden dadurch noch verschärft, daß die Amino-, die Carboxyl- und eventuell vorhandene Seitenketten-Schutzgruppen selektiv und alternativ nebeneinander abzuspalten sein sollen. Mit dem Zweistufen-Schutzgruppenprinzip kann man nach unseren Untersuchungen den vorgenannten Anforderungen weitgehend entsprechen, in dem man in der ersten Stufe eine möglichst unempfindliche Schutzgruppenform bei allen peptidsynthetischen Umsetzungen einsetzt. Zur Abspaltung wird sie dann in einer möglichst einfachen und quantitativ verlaufenden Reaktion in eine empfindliche, leicht abspaltbare Folgestufe übergeführt.



In der 2-(Methylthio)ethoxycarbonyl-(Mtc)-Schutzgruppe (**1**)²⁾ fanden wir ein Schutzprinzip für die Aminofunktion, welches gegen basische und mäßig saure Einflüsse stabil ist. Peptidsynthesen mit Mtc-Aminosäuren können daher einfach und unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Bei der Spaltung C-terminaler *tert*-Butylester größerer Oligopeptide zeigte sich aber, daß die Mtc-Gruppe gegen Trifluoressigsäure insbesondere bei längerer Einwirkung nicht ausreichend stabil ist. Diese Säureempfindlichkeit wird vermutlich dadurch verursacht, daß der β -ständige Thioethersubstituent die sich entwickelnde positive Teilladung am Kohlenstoff nach **3** stabilisiert.



Dem hohen Alkylierungspotential der Substanzen vom Lost-Typ liegt das gleiche Phänomen zugrunde. Wir haben nun versucht, die Vorteile der Mtc-Gruppe zu bewahren und zugleich die Säurestabilität der Schutzgruppe zu erhöhen, indem wir die Wechselwirkung nach **3** durch Einbau der Thioetherfunktion in ein Ringsystem zurückdrängen. Diesem Baumuster entspricht der 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-(Dmoc)-Rest (**4**).

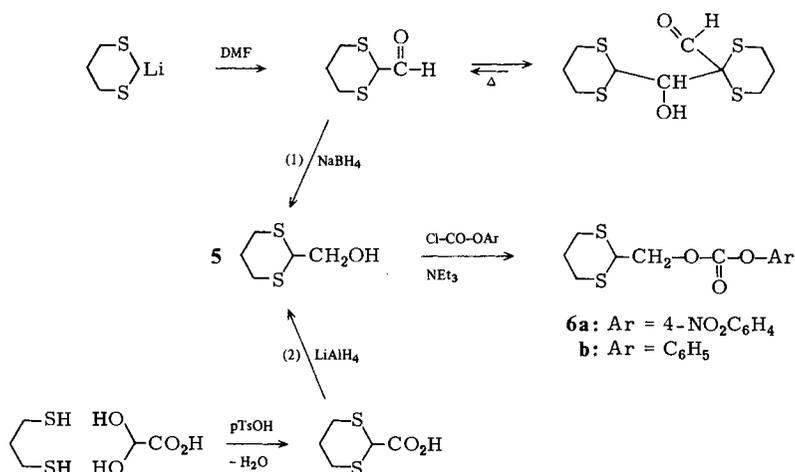
Einführung des Dmoc-Restes in die Aminofunktion von Aminosäuren

Zur Herstellung eines Einführungsreagenzes für die geplante Dmoc-Schutzgruppe benötigt man 2-(Hydroxymethyl)-1,3-dithian (**5**), welches man nach Meyers und Mitarb.³⁾ und Jones und Mitarb.⁴⁾ aus 1,3-Dithian über die Formylverbindung nach Schema 1 gewinnen kann.

Alternativ und billiger kann das Dithianmethanol hergestellt werden, wenn Glyoxylsäure-hydrat mit 1,3-Propandithiol in die Dithian-2-carbonsäure⁵⁾ übergeführt und diese mit Lithiumaluminiumhydrid zu **5** reduziert wird (Weg (2), Schema 1). Durch Acylierung von **5** mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester bzw. -phenylester in Ge-

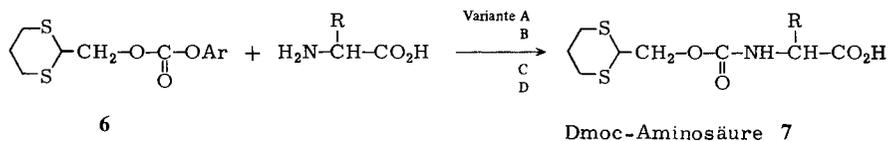
genwart von Triethylamin entstehen die Carbonate **6**, welche sich prinzipiell beide als Einführungsreagentien für die Dmoc-Gruppe eignen.

Schema 1



Die Einführung der Schutzgruppe haben wir bisher in vier Varianten vorgenommen. In Acetonitril/Wasser können die Natriumsalze der Aminosäuren in Gegenwart molarer Mengen Tetrabutylammoniumbromid (Methode A) oder die Aminosäuren in Gegenwart von Triethylamin (Variante B) mit dem 4-Nitrophenylcarbonat **6a** umgesetzt werden (Schema 2).

Schema 2



- A: $\text{NaOH}/(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ } in Acetonitril/Wasser
 B: NEt_3 , $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
 C: $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ } $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{OH}^- (-\text{H}_2\text{O})$ in DMF
 D: $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

Bessere Ausbeuten erzielt man (vgl. Tab. 1), wenn man das 4-Nitrophenylcarbonat **6a** mit den Benzyltrimethylammoniumsalzen der Aminosäuren in Dimethylformamid zur Reaktion bringt (Variante C). Das weniger reaktive Phenylcarbonat **6b** erbringt in der analogen Umsetzung keine befriedigenden Ausbeuten an Dmoc-Aminosäuren.

Tab. 1 zeigt, daß die Einführung des Dmoc-Restes in die Aminosäuren nach Variante C mit befriedigender Ausbeute gelingt. In weiteren Versuchen soll die Einführung der Dmoc-Schutzgruppe verbessert werden.

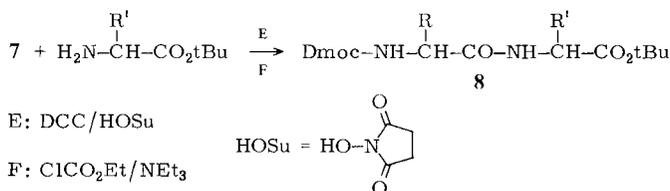
Die Dmoc-Schutzgruppe ist basenstabil. Peptid-Synthesen mit Dmoc-Aminosäuren unterliegen daher keinen starken Einschränkungen hinsichtlich des herrschenden Reak-

tionsmilieus, wie dies der Fall ist, wenn man z. B. die basenlabile Peoc-Schutzgruppe⁶⁾ verwendet.

Peptidsynthese mit Dmoc-Aminosäuren

Bisher haben wir die Verknüpfung der Dmoc-Aminosäuren mit Aminosäureestern nach dem modifizierten Carbodiimid-Verfahren^{7,8)} E und nach dem Mischanhydrid-Verfahren⁹⁾ F vorgenommen.

Schema 3

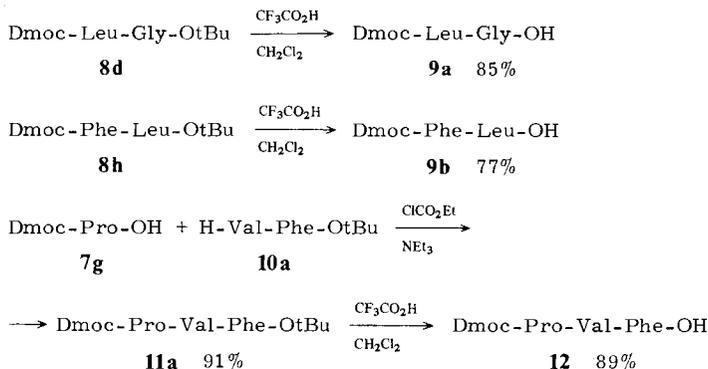


Als Lösungsmittel dient jeweils Dichlormethan. Beispiele für die Kondensationsreaktionen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Nach beiden Verfahren E und F können die Dmoc-Dipeptidester **8** in meist sehr guten Ausbeuten hergestellt werden. Die Konstitution der Produkte **8** wird ergänzend zur Elementaranalyse durch spektroskopische Daten belegt. In den IR-Spektren tritt neben der Estercarbonyl- (bei 1750 cm⁻¹) und der Urethanbande (1695) die Peptid-Amid-I-Bande bei 1655 cm⁻¹ auf. Daneben findet man die Amid-II-Absorption bei 1535 und eine für den Dithianrest charakteristische Bande bei 900–910 cm⁻¹. In den 60-MHz-¹H-NMR-Spektren erscheinen die Signale des Dithianringes meist getrennt von denen der Aminosäurereste, insbesondere verursachen die beiden Methylenprotonen in 5-Position ein Multiplett bei $\delta = 1.85 - 2.3$ und die vier zum Schwefel geminalen Methylenprotonen ein Multiplett bei $\delta = 2.5 - 3.05$. Zusammen mit den Signalen der Seitenkettenprotonen, der *tert*-Butylestergruppe und der beiden Amidgruppierungen erlauben sie in der Regel eine sichere Konstitutionsermittlung für die Dipeptidester **8**.

Spaltung der Estergruppe in Dmoc-Peptid-*tert*-butylestern

Schema 4

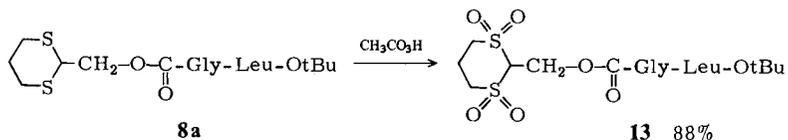


Ein wichtiges Ziel in der Entwicklung der Dmoc-Schutzgruppe war es, eine gegenüber dem Mtc-Schutz²⁾ erhöhte Säurestabilität der N-terminalen Blockierung zu erreichen. Nach unseren bisherigen Ergebnissen erfüllt die Dmoc-Gruppe diese Anforderungen. Sie ist gegen Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur beständig, so daß die *tert*-Butylester z. B. in den Dmoc-Dipeptidestern **8d** und **h** selektiv gespalten werden können (Schema 4).

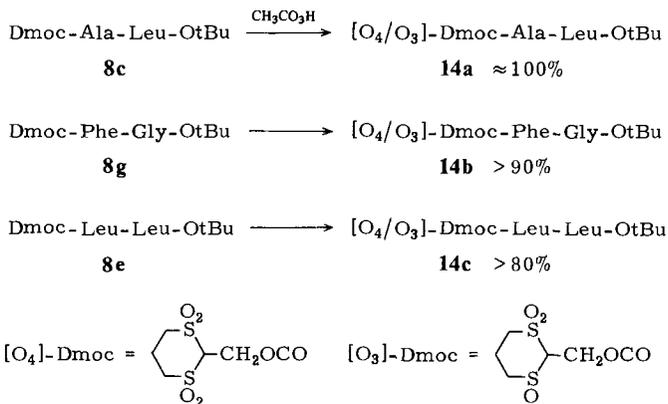
Die C-terminale Deblockierung verläuft auch am Dmoc-Tripeptid-*tert*-butylester **11a**, der aus Dmoc-Prolin und dem Dipeptid-*tert*-butylester **10a** nach dem Mischanhydrid-Verfahren⁹⁾ erhalten wurde, mit hoher Ausbeute und ohne Veränderung der Dmoc-Schutzgruppe. Auf Grund dieser Resistenz gegen Trifluoressigsäure eignet sich die Dmoc-Schutzgruppe zur Kombination mit der N-terminalen Boc-Gruppe, mit den C-terminalen *tert*-Butylestern und anderen sauer abspaltbaren Schutzgruppen.

Umwandlung und Abspaltung der Dmoc-Gruppe

Vor der Abspaltung von der blockierten Aminofunktion muß die stabile Dmoc-Gruppe in eine labile Form übergeführt werden. Dies geschieht, wie bei der Mtc-Gruppe²⁾, am einfachsten durch Oxidation an den Schwefelatomen. Mit Peressigsäure kann der Dithianylrest bis zur Disulfonform oxidiert werden, **8a** z. B. zu **13**.



Das Disulfon **13** ist sehr hygroskopisch. Es kann als Dihydrat isoliert und charakterisiert werden, welches sich bei 100°C in seinem eigenen Kristallwasser löst. Im IR-Spektrum von **13** treten die typischen Banden der Sulfongruppierungen bei 1296, 1140 und 1114 cm⁻¹ auf. Im ¹H-NMR-Spektrum manifestiert sich die Oxidation am Schwefel in einer Tieffeldverschiebung der Signale der benachbarten Methylenprotonen, welche im Bereich eines sehr breiten Multipletts zwischen δ = 3.0 und 4.7 erscheinen.



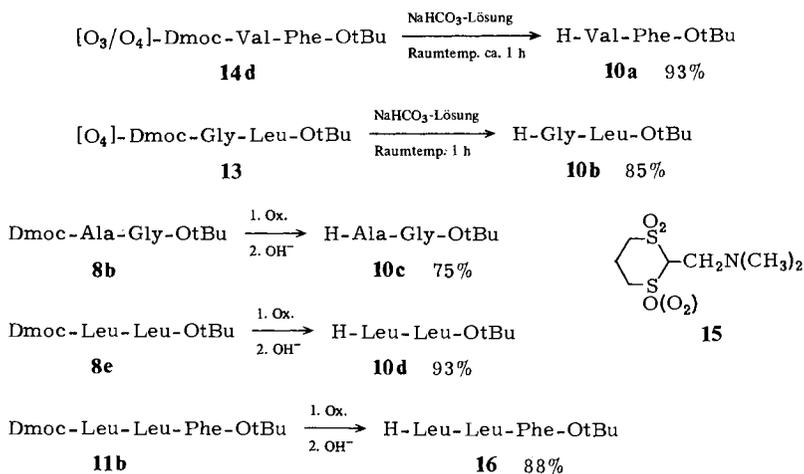
Die Oxidation des Dithianylrestes führt nicht immer vollständig zum Disulfon. In den meisten Fällen wird ein Gemisch aus Disulfon und Monosulfoxid-monosulfon gebildet. Die Beispiele **14a** – **c** zeigen, daß diese Umwandlungen mit hohen Ausbeuten verlaufen.

Die Monosulfoxide geben sich im IR-Spektrum durch die charakteristische Bande bei 1050 cm^{-1} zu erkennen. Sowohl die Disulfonform ($[\text{O}_4]$ -Dmoc) als auch das Monosulfoxid-monosulfonprodukt ($[\text{O}_3]$ -Dmoc) der Schutzgruppe weisen eine starke CH-Acidität an C-2 des heterocyclischen Ringes auf. Sie ist die Basis für die sehr milde basische Abspaltung der oxidierten Amino-Schutzgruppe aus den Derivaten **13** und **14**, welche glatt mit Dimethylamin in Methanol bei 0°C gelingt.

Aus dem Peptid **14a** mit der labilisierten Dmoc-Schutzgruppe bewirkt das Amin in einer E1cB-Reaktion zunächst die Eliminierung des Carbamidions des Peptidesters, welches nach Decarboxylierung die Aminogruppe zum Dipeptidester **10e** freibt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes können die Additionsprodukte **15** des Dimethylamins an 2-Methylen-1,3-dithian-1,1,3-trioxid bzw. -1,1,3,3-tetroxid als etherunlöslicher Rückstand isoliert werden.

Die oxidierte Dmoc-Schutzgruppe ist so empfindlich, daß ihre Abspaltung bereits beim Verrühren der Derivate **13** bzw. **14** mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei Raumtemperatur schnell und vollständig gelingt.

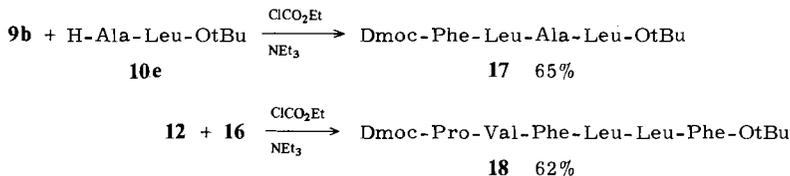
Es ist schließlich gar nicht nötig, die Oxidation der Dmoc-Schutzgruppe und die Abspaltung in zwei Schritten vorzunehmen. Wenn die Produkte nach der Oxidation der Dmoc-Verbindungen sowohl in den organischen als auch in den wäßrigen Phasen (s. Exp. Teil) jeweils mit Natriumcarbonatlösung von pH 10 behandelt werden, kann man die deblockierten Peptidester, z. B. **10c**, **d** und **16**, in einem Schritt in sehr guten Ausbeuten gewinnen.



1. Ox.: $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ in CH_2Cl_2 2. OH^- : Na_2CO_3 -Lösung, pH 10

Die einstufige Deblockierung gelingt auch mit Dmoc-Tripeptidester **11b**, den man aus Dmoc-Leu-OH (**7e**) und H-Leu-Phe-OtBu herstellt, mit gutem Erfolg.

Aus den bisher geschilderten Ergebnissen geht hervor, daß die Dmoc-Gruppe vorteilhafte Eigenschaften für eine Anwendung in der Peptidsynthese besitzt. Sie ist gegen die angewendeten Basen stabil und ermöglicht einen Einsatz nicht nur von Dmoc-Aminosäuren, sondern auch von Dmoc-Peptiden, wie die Synthese eines Tetra- (**17**) und eines Hexapeptids (**18**) aus vorstehend beschriebenen Teilstücken zeigt.



Der Dmoc-Rest erbringt Vorteile insbesondere gegenüber dem Mtc-Rest^{2,11}) und stellt eine Erweiterung des Potentials mild basisch abspaltbarer Schutzgruppen dar.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der *Bayer AG*, der *BASF AG* und der *Degussa* danken wir für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Jeol-JNM-60-Gerät. – IR-Spektren: Beckman-Acculab-2-Spektrophotometer. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-241-Polarimeter. – Schmelzpunkte: unkorrigiert.

1,3-Dithian-2-methanol (**5**)

a) Nach *Meyers* und *Strickland*³⁾ wird zunächst aus 75 g (0.62 mol) 1,3-Dithian in 1.2 l absol. THF durch Umsetzung mit 25 ml *n*-Butyllithium (15% in Hexan) bei –30°C und anschließende Reaktion mit 180 ml DMF bei –10°C 1,3-Dithian-2-carboxaldehyd (72 g, 78%; Lit.³⁾ 81%) gewonnen. Sdp. 93–97°C/0.3 Torr, $n_D^{20} = 1.5987$ (Lit.³⁾ Sdp. 83–85°C/0.45 Torr). Anschließend setzt man 71 g (0.48 mol) dieses Produkts in 2.5 l Methanol und 58 ml Wasser bei 0°C mit 55 g (1.45 mol) Natriumborhydrid nach *Jones* und *Graysan*⁴⁾ um. Ausb. 65.4 g (91%) (Lit.⁴⁾ 59%), Sdp. 106–108°C/0.01 Torr, $n_D^{21} = 1.5962$, Schmp. 42–43°C.

b) Man erhitzt 54.1 g (0.50 mol) 1,3-Propandithiol und 46.25 g (0.50 mol) Glyoxylsäure-hydrat in Gegenwart von 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 500 ml Benzol 4 h unter Rückfluß über einem Wasserabscheider, destilliert das Benzol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 500 ml Ether auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und erhält nach Abdampfen des Ethers 70.6 g (86%) 1,3-Dithian-2-carbonsäure⁵⁾. Schmp. 114–115°C (aus Diisopropylether) (Lit.⁵⁾ 114.5–116°C). 33 g (0.20 mol) der Carbonsäure werden, in 250 ml absol. Ether gelöst, unter Eiskühlung zu einer Lösung von 7.0 g (0.18 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absol. Ether getropft. Nach 4 h Rühren bei 0°C zersetzt man vorsichtig mit Wasser, dekantiert vom abgeschiedenen Hydroxid-Niederschlag, destilliert das Lösungsmittel ab und fraktioniert anschließend i. Vak. Ausb. 18.5 g (61%), Sdp. 98°C/0.02 Torr, $n_D^{18.5} = 1.5968$, Schmp. 39–41°C. Laut IR-Spektrum ist das Produkt identisch mit dem nach a) gewonnenen.

(1,3-Dithian-2-ylmethyl)(4-nitrophenyl)carbonat (Dmoc-ONp) (**6a**): Zu einer Lösung von 15 g (0.10 mol) **5** und 20.2 g (0.10 mol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 150 ml absol. Dichlormethan tropft man bei 0°C unter Rühren 10 g (0.10 mol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan. Nach 12 h bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in

150 ml Aceton aufgenommen und das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Nach Abdestillieren des Acetons i. Vak. kristallisiert man den Rückstand aus 100 ml Methanol/1.7 ml konz. Salzsäure und anschließend aus Isopropylalkohol um. Ausb. 20 g (63%), Schmp. 92–93 °C. – IR (KBr, cm^{-1}): 1775 (C=O); 1220 (C–O); 910 (Dithian). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Aryl-H *o*-ständig zu NO_2), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Aryl-H *m*-ständig zu NO_2), 5.58 (d, J = 7 Hz, 2H, CH_2O), 4.07 (t, J = 7 Hz, 1H, SCHS); 2.9 (m, 4H, SCH_2); 2.05 (m, 2H, CH_2).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (315.4) Ber. C 45.70 H 4.16 N 4.44 Gef. C 45.92 H 4.43 N 4.26

Analog wird (*1,3-Dithian-2-ylmethyl*)phenylcarbonat (**6b**) hergestellt; Ausb. 90%, Öl. – IR (NaCl, cm^{-1}): 1770 (C=O), 1245 (C–O), 910 (Dithian). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.13 („s“, 5H, Phenyl).

N-(1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl)aminosäuren (Dmoc-Aminosäuren) **7** (Allgemeine Arbeitsvorschriften) vgl. Tab. 1

Tab. 1. Darstellung der Dmoc-Aminosäuren **7** nach Schema 2

7	Methode/ Ausb. (%)				Schmp. °C	Dicyclohexylammoniumsalze [α] _D ^{a)}	Summenformel (Molmasse)		Analyse		
	A	B	C	D					C	H	N
Gly 7a	–	64	66	29	163	–	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$ ^{b)} (251.3)	Ber. ^{b)} Gef. ^{b)}	38.23 38.35	5.21 5.27	5.57 5.59
Ala 7b	48	–	88	16	166–168	–0.72° (0.9) (26)	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ ^{c)} (265.4)	Ber. ^{c)} Gef. ^{c)}	40.74 40.81	5.70 5.89	5.28 5.40
Ser 7c	–	32	–	–	170–171	+8.2° (1) (26)	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (462.7)	Ber. Gef.	54.52 54.68	8.28 8.56	6.05 6.29
Val 7d	–	–	41	15	162–163	–3.0° (1) (26)	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (474.7)	Ber. Gef.	58.19 58.04	8.92 8.65	5.90 6.15
Leu 7e	42	36	64	–	148–150	–7.6° (0.85) (26)	$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (488.8)	Ber. Gef.	58.98 58.66	9.07 9.44	5.79 5.72
Ile 7f	–	–	39	21	143	–0.84° (1) (26)	$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (488.8)	Ber. Gef.	58.98 58.69	9.07 9.19	5.79 5.71
Pro 7g	–	–	65	–	133–134	–37.7° (1) (29)	$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (472.7)	Ber. Gef.	58.44 58.47	8.53 8.68	5.93 5.88
Phe 7h	–	44	76	22	165	+23.8° (1) (29)	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (522.8)	Ber. Gef.	62.03 61.70	8.10 8.39	5.36 5.44
Tyr 7i	–	–	47	–	121	+26.7° (1) (28)	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (538.8)	Ber. Gef.	60.19 59.58	7.86 7.72	5.20 5.52
Trp 7j	–	–	56	–	163–165	+11.8° (1) (29)	$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (561.8)	Ber. Gef.	62.00 61.94	7.72 7.75	7.48 7.56

a) (c in Methanol) (Temp. °C). – b) Freie Säure, Schmp. 103 °C. – c) Freie Säure, Schmp. 98–99 °C, [α]_D^{27.5} = –16.7 (c = 1, Methanol).

Methode A: 10 mmol Aminosäure werden zusammen mit 3.15 g (10 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 10 ml Acetonitril und 6.6 ml 1.5 N NaOH gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 3.15 g (10 mmol) Dmoc-ONp (**6a**) in 25 ml Acetonitril versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man 16 h bei Raumtemp., destilliert die Hauptmenge des Lösungsmittels ab und bringt nach Zugabe von 40 ml Wasser auf pH 5.5–6. Das 4-Nitrophenol wird mit mehreren Portionen Ether extrahiert. Die wäßrige Phase bringt man sodann auf pH 1.5, sättigt mit Natriumchlorid und isoliert die Dmoc-Aminosäure **7** durch Extraktion mit Ether. Die ölig anfallenden Vertreter führt man mit

äquimolaren Mengen Dicyclohexylamin in die Dicyclohexylammoniumsalze¹²⁾ über. Ausb. und Charakterisierung s. Tab. 1.

Methode B: 10 mmol Aminosäure in 25 ml Acetonitril/Wasser (4:1) werden mit 3.15 g (10 mmol) Dmoc-ONp (**6a**) und nach klarer Lösung bei 0°C tropfenweise mit 1.4 ml Triethylamin versetzt. Die klare gelbe Lösung wird 16 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend wie bei Methode A aufgearbeitet. Ausb. und Daten s. Tab. 1.

Methode C: 30 mmol Aminosäure werden in 30 ml Methanol mit 12.6 g (30 mmol) 40proz. Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung in Methanol (Triton B) bis zur klaren Lösung gerührt. Danach wird das Methanol i. Vak. verdampft, vom Rückstand werden 20 ml absol. DMF bei 80°C i. Vak. abdestilliert, und das zurückbleibende Salz wird in 50 ml absol. DMF gelöst. Man gibt 9.45 g (30 mmol) Dmoc-ONp (**6a**) zu und rührt 12 h bei Raumtemp. Anschließend wird das DMF i. Vak. abgedampft und wie unter A beschrieben aufgearbeitet. Ausb. und Daten s. Tab. 1.

Methode D: Setzt man die wie vorstehend hergestellten Benzyltrimethylammoniumsalze der Aminosäuren mit 8.1 g (30 mmol) Dmoc-OC₆H₅ (**6b**) in absol. DMF bei 60°C um, so erhält man bei sonst gleicher Behandlung die Dmoc-Aminosäuren **7** in meist unbefriedigender Ausbeute (vgl. Tab. 1).

Dmoc-Dipeptid-tert-butylester 8 (Allgemeine Arbeitsvorschriften) vgl. Tab. 2

Tab. 2. Darstellung von Dmoc-Dipeptid-*tert*-butylestern **8**

8	Methode/ Ausb. (%)		Schmp. °C	[α] _D (c = 1, MeOH) (Temp. °C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
	E	F				C	H	N
8a – Gly-Leu –	–	82	Öl	– 23.1° (26)	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₅ S ₂ (420.6)	Ber. 51.40	7.67	6.66
						Gef. 51.45	7.58	6.30
8b – Ala-Gly –	–	93	Öl	– 18.7° (26)	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ S ₂ (378.5)	Ber. 47.60	6.92	7.40
						Gef. 47.38	7.29	7.30
8c – Ala-Leu –	–	100	Öl	– 50.5° (27.5)	C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₅ S ₂ (434.6)	Ber. 52.51	7.88	6.45
						Gef. 52.33	8.07	6.58
8d – Leu-Gly –	92	–	58–62	– 26.8° (26)	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₅ S ₂ (420.6)	Ber. 51.40	7.67	6.66
						Gef. 51.79	7.99	6.69
8e – Leu-Leu –	–	100	Öl	– 77.5° (24)	C ₂₂ H ₄₀ N ₂ O ₅ S ₂ (476.7)	Ber. 55.43	8.46	5.88
						Gef. 55.35	7.59	5.87
8f – Pro-Leu –	–	82	90–95	– 81.2° (27.5)	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₅ S ₂ (460.7)	Ber. 54.75	7.88	6.08
						Gef. 54.74	7.59	5.87
8g – Phe-Gly –	–	59	Öl	– 14.9° (27.5)	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅ S ₂ (454.6)	Ber. 55.48	6.65	6.16
						Gef. 55.75	6.48	5.92
8h – Phe-Leu –	100	92	88–90	– 29.1° (27.5)	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₅ S ₂ (510.7)	Ber. 58.79	7.50	5.49
						Gef. 58.88	7.29	5.24
8i – Gly-Phe –	–	87	Öl	– 5.3° (24)	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅ S ₂ (454.6)	Ber. 55.48	6.65	6.16
						Gef. 55.67	6.76	6.00
8j – Ala-Phe –	–	72	Öl	– 18.7° (22)	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₅ S ₂ (468.6)	Ber. 56.39	6.88	5.98
						Gef. 56.34	6.95	5.85
8k – Phe-Phe –	–	87	Öl	– 10.7° (21.5)	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₅ S ₂ (544.7)	Ber. 61.74	6.66	5.14
						Gef. 61.30	7.03	5.02
8l – Val-Phe –	–	75	62–65	– 31.5° (22)	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅ S ₂ (496.7)	Ber. 58.04	7.31	5.64
						Gef. 58.06	7.49	5.72
8m – Leu-Phe –	–	91	110–114	– 29.8° (22)	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₅ S ₂ (510.7)	Ber. 58.79	7.50	5.49
						Gef. 58.97	7.71	5.76

Methode E: Modifiziertes Carbodiimid-Verfahren^{7,8)}: 20 mmol Dmoc-Aminosäure **7** werden in 30 ml absol. Dichlormethan mit 20 mmol Aminosäure-*tert*-butylester und 4.6 g (40 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid bei 0°C gerührt und mit 4.5 g (22 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. und Abkühlen auf 0°C wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Dichlormethan-Lösung jeweils dreimal mit je 30 ml 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. fallen die Dmoc-Dipeptidester **8** als Öle an, die durch Aufnehmen in Aceton und Filtrieren nach 24 h bei 0°C von anhaftendem Dicyclohexylharnstoff befreit werden. Einige Vertreter können aus Aceton/Petrolether (40–80°C)- oder Ether/Petrolether (40–80°C)-Gemischen kristallin erhalten werden. Ausb. und Charakteristika s. Tab. 2.

Methode F: Mischanhydrid-Verfahren⁹⁾: Eine Lösung von 20 mmol Dmoc-Aminosäure **7** und 2.0 g (20 mmol) Triethylamin in 30 ml absol. Dichlormethan wird bei –15°C tropfenweise mit 2.2 g (20 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. kühlt man erneut auf –15°C ab, tropft 20 mmol Aminosäure-*tert*-butylester in 10 ml absol. Dichlormethan zu, rührt wiederum 2 h bei Raumtemp. und arbeitet wie unter E angegeben, beginnend mit dem Ausschütteln mit 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und Wasser, auf. Ausb. und Charakterisierung s. Tab. 2.

Allgemeine spektroskopische Daten der Dmoc-dipeptid-*tert*-butylester **8**: IR (KBr oder NaCl, cm^{-1}): 1750 (C=O, Ester), 1695 (C=O, Urethan), 1655 (C=O, Amid I), 1535 (Amid II). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 6.85 (breites d, J = 8 Hz, 1H, Peptid-NH), 5.55 (breites d, J = 8 Hz, 1H, Urethan-NH), 2.5–3.05 (m, 4H, SCH_2), 1.85–2.4 (m, 2H, CH_2 von Dithian), 1.47 (s, 9H, tBu).

Spaltung der *tert*-Butylester

1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-leucyl-glycin (Dmoc-Leu-Gly-OH) (9a): 0.75 g (1.8 mmol) **1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-leucyl-glycin-*tert*-butylester (Dmoc-Leu-Gly-OtBu) (8d)** werden in 10 ml Dichlormethan und 10 ml Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man schüttelt anschließend zweimal mit je 50 ml Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, verdampft das Dichlormethan i. Vak. und erhält 0.55 g (85%) **9a** als Öl. Zur Charakterisierung führt man es mit äquimolaren Mengen Dicyclohexylamin in das Dicyclohexylammonium-(DCHA)-Salz über: Schmp. 196–198°C; $[\alpha]_D^{26} = -14.8^\circ$ (c = 0.9, Methanol). – IR (KBr, cm^{-1}): 1730 (C=O, Urethan), 1650 (C=O Amid I, Carboxylat), 1570 (Amid II), 910 (Dithian). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 9.36 (CO_2H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (545.8) Ber. C 57.22 H 8.68 N 7.70 Gef. C 57.21 H 8.67 N 7.46

Analog wird aus Dmoc-Phe-Leu-OtBu (**8h**) das N-geschützte Dipeptid *Dmoc-Phe-Leu-OH*¹⁰⁾ (**9b**) hergestellt. Ausb. 77%, Schmp. 80–81°C, $[\alpha]_D^{28} = -19.7^\circ$ (c = 1, Methanol). – IR (KBr, cm^{-1}): 1720 (C=O, Urethan), 1698 (C=O, CO_2H), 1655 (Amid I), 1555 (Amid II), 905 (Dithian). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 10.26 (CO_2H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (454.6) Ber. C 55.48 H 6.65 N 6.16 Gef. C 55.48 H 6.76 N 6.62

1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-prolyl-L-valyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (Dmoc-Pro-Val-Phe-OtBu) (11a): 1.65 g (5.7 mmol) **1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-prolin (Dmoc-Pro-OH) (7g)** werden in 15 ml Dichlormethan nach dem Mischanhydrid-Verfahren (Methode E, vorstehend) mit 0.54 ml (5.7 mmol) Chlorameisensäure-ethylester und 0.78 ml (5.7 mmol) Triethylamin zur Reaktion gebracht und dann mit 1.82 g (5.7 mmol) *L*-Valyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (*H*-Val-Phe-OtBu) (**10a**) in 10 ml Dichlormethan bei –15°C umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3.0 g (91%) des zunächst öligen Dmoc-Tripeptidesters, der beim Verühren mit Petrolether fest wird. Schmp. 78–80°C, $[\alpha]_D^{21.5} = -45.2^\circ$ (c = 1, Methanol). – IR (NaCl, cm^{-1}): 1735 (C=O, Ester), 1715 (C=O, Urethan), 1645 (Amid I), 1540 (Amid II), 910 (Dithian).

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (593.8) Ber. C 58.66 H 7.30 N 7.08 Gef. C 58.35 H 7.44 N 6.79

1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-prolyl-L-valyl-L-phenylalanin (Dmoc-Pro-Val-Phe-OH) (12): 2.5 g (4.2 mmol) **11a** werden in einem Gemisch aus 10 ml Dichlormethan und 10 ml Trifluoressigsäure 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Danach schüttelt man mit 70 ml Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und erhält **12** durch Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. als Öl. Ausb. 2.0 g (89%). Charakterisierung als Dicyclohexylammonium-(DCHA)-Salz¹²: Schmp. 155–158 °C, $[\alpha]_D^{22} = -31.6^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). – IR (KBr, cm^{-1}): 1715 (C=O, Urethan), 1640 (Amid I, CO_2), 1560 (Amid II), 905 (Dithian). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) der freien Säure: $\delta = 11.43$ (CO_2H). – DCHA-Salz als Monohydrat:

$\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (737.0) Ber. C 60.30 H 8.21 N 7.60 Gef. C 60.46 H 7.89 N 7.37

Oxidation und Abspaltung der Dmoc-Schutzgruppe

(1,1,3,3-Tetraoxo-1,3-dithian-2-ylmethoxycarbonyl)-glycyl-L-leucin-tert-butylester ([O₄]-Dmoc-Gly-Leu-OtBu) (13): Bei 0 °C werden 1.2 g (3.0 mmol) 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-glycyl-L-leucin-tert-butylester (**8a**) in 20 ml Dichlormethan mit 10 g 40proz. Peressigsäure in Eisessig versetzt und 2 h gerührt. Man gießt auf Eis, wäscht die organische Phase mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogensulfid-Lösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel schließlich i. Vak. ab. Ausb. 1.3 g (87%) Öl, das mit Ether verrieben fest wird, jedoch an der Luft sofort wieder zerfließt. Bei Stehenlassen an der Luft bildet sich das Dihydrat, welches bei 100 °C im eigenen Kristallwasser schmilzt. – IR (KBr, cm^{-1}): 1296, 1140, 1114 (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.0$ – 4.7 (breit, mehrere sich überlagernde Multipletts, in dem auch die SCH_2 - und SCHS -Signale liegen).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (520.6) Ber. C 41.54 H 6.97 N 5.39 Gef. C 41.72 H 6.79 N 5.77

Glycyl-L-leucin-tert-butylester (H-Gly-Leu-OtBu) (10b): 1.2 g (2.3 mmol) **13** werden in einer Mischung aus 30 ml Ether und 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei Raumtemp. bis zur vollständigen Auflösung gerührt (ca. 1 h). Den gebildeten Niederschlag (Zers. bei 145–150 °C) filtriert man ab. Nach Abtrennen der Etherphase wird die wäßrige Lösung auf pH 10 gebracht und zweimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 0.48 g (85%) Öl, identifiziert durch IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

L-Valyl-L-phenylalanin-tert-butylester (H-Val-Phe-OtBu) (10a): In analoger Weise erhält man aus 5.8 g (12 mmol) Dmoc-Val-Phe-OtBu (**8l**) nach Oxidation zu einem Gemisch aus dem Disulfon und Monosulfoxid-monosulfon und dessen alkalischer Behandlung wie vorstehend den Dipeptidester **10a** als Öl. Ausb. 3.47 g (93%), Charakterisierung als Hydrochlorid. Schmp. 178 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{22} = +13.5^\circ$ ($c = 1$, Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (356.9) Ber. C 59.79 H 7.97 N 7.77 Gef. C 60.58 H 8.19 N 7.85

Oxidation und nachfolgende Abspaltung der Dmoc-Gruppe (Allgemeine Arbeitsvorschrift): 10 mmol Dmoc-Dipeptid-tert-butylester werden bei 0 °C in 50 ml Dichlormethan mit 40 g (200 mmol) Peressigsäure (40proz. in Eisessig), in der 3 g Natriumacetat gelöst wurden, langsam versetzt und 2 h gerührt. Danach gießt man auf Eis und gibt unter Rühren vorsichtig 50 ml gesättigte Natriumhydrogensulfid-Lösung zu. Wenn die Probe auf Peroxid in der organischen Phase noch positiv ausfällt, wird diese nochmals (!) mit Natriumhydrogensulfid-Lösung ausgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält die Oxidationsprodukte der Dmoc-Dipeptidester meist als Gemische aus Disulfon (analog **13**) und Monosulfoxid-monosulfon ([O₃]-Dmoc) in Form hygroskopischer zäher Öle. IR (NaCl, cm^{-1}): 1330, 1140 (SO_2), 1050 (S=O).

Ausb.: [O₃/O₄]-Dmoc-Ala-Leu-OtBu (**14a**) $\approx 100\%$

[O₃/O₄]-Dmoc-Phe-Gly-OtBu (**14b**) $> 90\%$

[O₃/O₄]-Dmoc-Leu-Leu-OtBu (**14c**) $> 80\%$

Die wäßrigen Phasen aus der Aufarbeitung werden mit Natriumcarbonat auf pH 10 gebracht und mit Ether extrahiert. Man erhält so den eventuell während der Aufarbeitung gebildeten N-deblockierten Dipeptidester **10**.

Die oxidierten Produkte **14** (2.0 mmol) werden zur Abspaltung der Schutzgruppe mit 10 ml einer 20proz. Dimethylamin-Lösung in Methanol 2 h bei 0°C gerührt. Man filtriert den Niederschlag, der aus 2-[(Dimethylamino)methyl]-1,3-dithian-1,1,3-trioxid bzw. -1,1,3,3-tetroxid (**15**) besteht, ab und wäscht ihn mit Ether nach. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen, mit 30 ml Wasser und mit 30 ml 5proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Ethers i. Vak. erhält man die Dipeptid-*tert*-butylester **10**, die durch ihre IR- und ¹H-NMR-Spektren identifiziert werden. Ausb.: H-Ala-Leu-OtBu¹⁰⁾ (**10e**) 93%, H-Leu-Phe-OtBu 80%.

Einstufige Abspaltung der Dmoc-Schutzgruppe (Allgemeine Arbeitsvorschrift): 10 mmol Dmoc-Dipeptid-*tert*-butylester werden in 50 ml Dichlormethan mit 40 g (0.2 mmol) Peressigsäure (40proz. in Eisessig, versetzt mit 3 g Natriumacetat) 12 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt auf ca. 200 g zerstoßenes Eis, schüttelt die abgetrennte Dichlormethan-Phase zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogensulfid-Lösung und dreimal mit 50 ml Wasser aus. Alle wäßrigen Phasen werden gesammelt. Die organische Phase wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand wird zusammen mit den vereinigten wäßrigen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung auf pH 10–11 gebracht. Man extrahiert die freigesetzten Dipeptid-*tert*-butylester mit Ether, trocknet die Etherlösungen über Natriumsulfat und verdampft den Ether i. Vak. Die ölig anfallenden Produkte **10** werden IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch identifiziert. Ausb.: H-Ala-Gly-OtBu (**10c**) 75% aus **8b**, H-Leu-Leu-OtBu (**10d**) 93% aus **8e**.

*1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-leucyl-L-leucyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (Dmoc-Leu-Leu-Phe-OtBu) (11b):* 2.0 g (6.0 mmol) 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-leucin (Dmoc-Leu-OH) (**7e**) werden nach dem Mischanhydrid-Verfahren⁹⁾ (Methode F) bei –15°C in 20 ml absol. Dichlormethan mit 0.89 ml (6.0 mmol) Triethylamin, 0.6 ml (0.6 mmol) Chlorameisensäure-ethylester und schließlich mit 2.15 g (6.0 mmol) L-Leucyl-phenylalanin-*tert*-butylester in 10 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt 2 h bei Raumtemp. und arbeitet wie unter Methode F beschrieben auf. Ausb. 3.2 g (80%), zähes Öl, das beim Verreiben mit Petrolether amorph erstarrt. $[\alpha]_{\text{D}}^{21.5} = -33.8^\circ$ ($c = 1$, Methanol). – IR (NaCl, cm^{-1}): 1735 (C=O, Ester), 1725 (C=O, Urethan), 1655 (Amid I), 1540 (Amid II), 910 (Dithian). – Das ¹H-NMR-Spektrum belegt nach Signallage und Integration die Konstitution.

$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (623.9) Ber. C 59.68 H 7.92 N 6.73 Gef. C 59.14 H 7.87 N 6.46

*L-Leucyl-L-leucyl-L-phenylalanin-*tert*-butylester (H-Leu-Leu-Phe-OtBu) (16):* 3.0 g (4.8 mmol) **11b** werden in 30 ml Dichlormethan bei 0°C mit 20 g (0.10 mol) Peressigsäure (ca. 40proz. in Eisessig) 2 h bei 0°C gerührt. Man gießt auf 100 g Eis, wäscht die organische Phase zweimal mit 50 ml Natriumhydrogensulfid-Lösung und mit Wasser. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden auf pH 10.5 gebracht und mit Ether extrahiert. Ether- und Dichlormethan-Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 10proz. wäßriger Natriumcarbonat-Lösung durchgerührt. Den Tripeptidester **16** erhält man durch Extraktion mit mehreren Portionen Ether, Trocknen der Etherlösung über Natriumsulfat und Abdampfen des Ethers. Ausb. 1.9 g (88%). Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an 100 g Kieselgel 60 (Merck), Laufmittel Chloroform/Methanol (8:1), und Umfällen aus Ether/Petrolether (40–80°C). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -45.0^\circ$ ($c = 1$, Methanol), Schmp. 180°C. – IR- und ¹H-NMR-Spektrum stimmen mit der Konstitution überein.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ (447.6) Ber. C 67.24 H 9.04 N 9.24 Gef. C 67.08 H 9.23 N 9.39

*1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-alanyl-L-leucin-tert-butylester*¹⁰⁾ (*Dmoc-Phe-Leu-Ala-Leu-OtBu*) (**17**): 0.65 g (1.4 mmol) Dmoc-Phe-Leu-OH (**9b**) und 0.22 ml (1.4 mmol) Triethylamin werden in 10 ml absol. Dichlormethan bei -15°C tropfenweise mit 0.16 ml (1.4 mmol) Chlorameisensäure-ethylester in 2 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemp. und tropft dann bei -15°C 0.37 g (1.4 mmol) H-Ala-Leu-OtBu (**10e**) in 2 ml Dichlormethan zu. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. schüttelt man je zweimal mit 50 ml 0.5 N HCl, 50 ml 0.5 N NaOH und mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Ausb. 0.60 g (65%), Schmp. 110°C (Zers.), aus Diisopropylether. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -18.6^{\circ}$ ($c = 1$, Methanol). – IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigen die Konstitution.

$\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (712.9) Ber. C 57.27 H 7.92 N 7.86 Gef. C 57.39 H 7.60 N 7.49

1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl-L-prolyl-L-valyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-phenylalanin-tert-butylester (*Dmoc-Pro-Val-Phe-Leu-Leu-Phe-OtBu*) (**18**): 1.6 g (3.0 mmol) Dmoc-Pro-Val-Phe-OH (**12**) und 0.30 g (3.0 mmol) Triethylamin werden in 15 ml Dichlormethan bei -15°C mit 0.30 g (3.0 mol) Chlorameisensäure-ethylester in 2 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. tropft man bei -15°C 1.4 g (3.0 mol) H-Leu-Leu-Phe-OtBu (**16**) in 5 ml Dichlormethan zu, rührt 12 h bei Raumtemp. und schüttelt dann je zweimal mit je 30 ml 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und Wasser aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 1.8 g (62%) **18**, das chromatographisch über 100 g Kieselgel 60 (Merck) mit Chloroform/Methanol (8:1) gereinigt und als amorpher Feststoff isoliert wird. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -47.1^{\circ}$ ($c = 1$, Methanol). – IR- und 60 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stehen im Einklang mit der Konstitution, obwohl mangelnde Auflösung die eindeutige Signalzuordnung meist nicht erlaubt.

$\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (967.3) Ber. C 60.95 H 7.77 N 8.53 Gef. C 60.60 H 7.97 N 8.01

¹⁾ Auszug aus der geplanten Dissertation von R. Barthels, Univ. Mainz.

²⁾ H. Kunz, Chem. Ber. **109**, 3693 (1976).

³⁾ A. I. Meyers und R. C. Strickland, J. Org. Chem. **37**, 2579 (1972).

⁴⁾ J. B. Jones und R. Grayshan, Can. J. Chem. **50**, 1414 (1972).

⁵⁾ D. Seebach, Synthesis **1969**, 17.

⁶⁾ H. Kunz, Chem. Ber. **109**, 2670 (1976); Angew. Chem. **90**, 63 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 67 (1978).

⁷⁾ E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. **99**, 110 (1966).

⁸⁾ F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch., Teil B **21**, 421, 1141 (1966).

⁹⁾ Th. Wieland, J. Fasel und H. Faulstich, Liebigs Ann. Chem. **713**, 201 (1968).

¹⁰⁾ R. Barthels und H. Kunz, Angew. Chem., zum Druck eingereicht.

¹¹⁾ R. Barthels und H. Kunz, Z. Naturforsch., Teil B **34**, 1121 (1979).

¹²⁾ E. Klieger, E. Schreiber und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **640**, 157 (1961).