

124. Kupplung von Peptiden mit C-terminalen α,α -disubstituierten α -Aminosäuren via Oxazol-5(4H)-one

von Peter Wipf¹⁾ und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(13.VI.86)

Peptide-Bond Formation with C-Terminal α,α -Disubstituted α -Amino Acids via Intermediate Oxazol-5(4H)-ones

The formation of peptide bonds between dipeptides **4** containing a C-terminal α,α -disubstituted α -amino acid and ethyl *p*-aminobenzoate (**5**) using DCC as coupling reagent proceeds via 4,4-disubstituted oxazol-5(4H)-ones **7** as intermediates (*Scheme 3*). The reaction yielding tripeptides **6** (*Table 2*) is catalyzed efficiently by camphor-10-sulfonic acid (*Table 1*). The main problem of this coupling reaction is the epimerization of the nonterminal amino acid in **4** via a mechanism shown in *Scheme 1*. CSA catalysis at 0° suppresses completely this troublesome side reaction. For the coupling of *Z*-Val-Aib-OH (**11**) and Fmoc-Pro-Aib-OH (**14**) with H-Gly-OBu^t (**12**) and H-Ala-Aib-NMe₂ (**15**), respectively, the best results have been obtained using DCC in the presence of ZnCl₂ (*Table 3*).

1. Einleitung. – Für das gegenwärtige grosse Interesse an Peptiden mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren sind folgende Gründe massgebend: 1) Die zweifache Substitution an C(α) schränkt die konformationelle Freiheit dieser Aminosäuren und ihrer Derivate stark ein. Für einen 2-Methylalanin-Rest (= 2-Aminoisobuttersäure = Aib) z. B. sind nur zwei kleine Bereiche des *Ramachandran*-Plots zugänglich, die der links- und rechtsgängigen α -Helix ($\phi = \pm 57^\circ$, $\psi = \pm 47^\circ$) bzw. 3_{10} -Helix ($\phi = \pm 60^\circ$, $\psi = \pm 30^\circ$) entsprechen [1]. Aib wirkt somit stark helix-induzierend und bietet sich zur Synthese von Oligopeptid-Segmenten mit stabiler Sekundärstruktur an [2]. 2) Hohe Anteile an Aib und Isovalin (Iva) sind charakteristisch für eine wichtige Familie von natürlichen Antibiotika, die die Ionenpermeabilität von Membranen verändern. Der bekannteste Vertreter ist wohl das Alamethicin [3]. 3) α -Methyl- α -aminosäuren und ihre Derivate treten als Inhibitoren von Enzymen auf, die die entsprechenden proteinogenen Aminosäuren metabolisieren [4] [5]. Biologisch aktive Peptide, deren Sequenz durch gezielten Austausch von natürlichen gegen α,α -disubstituierte Aminosäuren modifiziert wurde, werden zum Studium von Struktur-Wirkungsbeziehungen herangezogen [6] [7].

Die Schwierigkeiten bei der Kupplung von α,α -disubstituierten Aminosäuren sind bekannt [8] [9]. Auch bei Aib, dem einfachsten Vertreter, ist die sterische Hinderung schon so bedeutend, dass viele konventionelle Kupplungsmethoden vollständig versagen. Mit 2-substituierten 4,4-Dimethyloxazol-5(4H)-onen, d. h. mit cyclischen Aib-Derivaten, wurden in früheren Beispielen jedoch ermutigende Resultate bei der Knüpfung der Peptid-Bindung zwischen Aib und diversen Amino-Komponen-

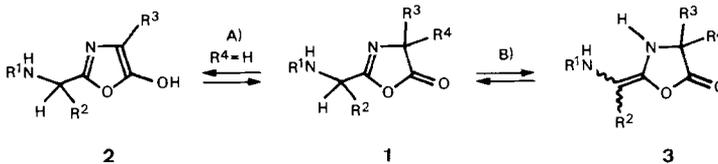
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von P. W.

ten erzielt [10]. Die zur Reaktion erforderlichen hohen Temperaturen (siedendes MeCN) schränken den Anwendungsbereich dieser Methode jedoch stark ein.

Ausgehend von früheren Arbeiten über Oxazol-5(4*H*)-one [11] [12] und ihre Verwendung zur Synthese eines cyclischen Depsipeptids [13] untersuchten wir den Einfluss von Additiven als Katalysatoren bei der Ringöffnung der Oxazol-5(4*H*)-one. Letztere wurden durch die Reaktion von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Peptiden mit C-terminalen α,α -disubstituierten Aminosäuren erhalten und *in situ* mit der Amino-Komponente und dem Additiv umgesetzt. Dabei war von zentralem Interesse, ob und in welchem Masse Racemisierung bzw. Epimerisierung der Acyl-Komponente auftritt und wie sie allenfalls verhindert werden kann.

2. Epimerisierung der vorletzten Aminosäure in Peptiden. – Die Empfindlichkeit der vorletzten Aminosäure der Carboxyl-Komponente in Segment-Kondensationen bezüglich Epimerisierung ist charakteristisch für einen über Oxazol-5(4*H*)-one verlaufenden Reaktionsmechanismus (*Schema 1*). Die Bildung des aromatischen Oxazols **2** (*Weg A*)

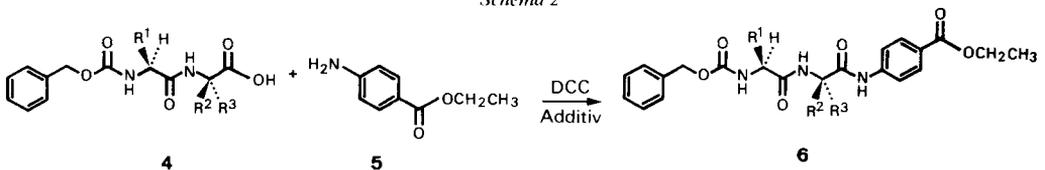
Schema 1



ist bei natürlichen Aminosäuren ($\text{R}^4 = \text{H}$) hauptsächlich für die Epimerisierung der C-terminalen Aminosäure bei Kupplungsreaktionen verantwortlich. Die wenig bekannte und kaum untersuchte Epimerisierung der vorletzten Aminosäure (*Weg B*) macht bei Peptiden mit einer C-terminalen natürlichen Aminosäure im allgemeinen nur wenige Prozent derjenigen *via Weg A* aus [14]. Bei α,α -disubstituierten Aminosäure-Derivaten ($\text{R}^3, \text{R}^4 \neq \text{H}$) ist die Reaktion $1 \rightarrow 2$ nicht möglich. Deshalb werden bei Segment-Kondensationen Peptide mit carboxy-terminalem Aib bevorzugt eingesetzt, analog wie Peptide mit endständigem Gly [15].

Es zeigte sich nun jedoch, dass aufgrund der höheren Stabilität und Lebensdauer der trisubstituierten Oxazol-5(4*H*)-one die Reaktion $1 \rightarrow 3$ massiv an Bedeutung gewinnt. So wurde bei der Kupplung des Dipeptids Z-Ile-Aib-OH (**4a**; $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$) mit *p*-Aminobenzoesäure-ethylester (**5**) mittels der als racemisierungssicher geltenden DCC/Hydroxybenzotriazol(HOBT)-Methode [16] an C(2) des Isoleucins (Ile) zu fast 50% epimerisiertes Tripeptid **6a** erhalten (*Schema 2*, *Tab. 1*).

Schema 2



Tab. 1. Kupplung der Z-geschützten Dipeptide **4** mit p-Aminobenzoesäure-ethylester (**5**) via Oxazol-5(4H)-one

Produkt	R ¹	R ²	R ³	Kupplungsmethode ^{a)}	[α] _D ²²	Ausbeute [%]
6a	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	DCC/HOBt	+ 8,6°	36
				Gemischtes Anhydrid	+ 41,6°	19
				1) DCC 2) CSA/RT.	+ 41,9°	94
				1) DCC 2) CSA/0°	+ 46,6°	85
6b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1) DCC	+ 43,1°	90
				2) CSA/RT.		
				1) DCC	+ 45,9°	72
				2) CSA/0°		

^{a)} DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol, CSA = Campher-10-sulfonsäure (10%).

Auch die Kupplung von **4a** und **5** mit Chlorameisensäure-isobutylester *via* das gemischte Anhydrid von **4a** unter *Anderson*-Bedingungen [17], eine Methode, die zur Kupplung von Aib empfohlen wird [3], lieferte zu *ca.* 5% epimerisiertes **6a**. Die Ausbeute der Reaktion mit dem schwachen Nucleophil **5** war zudem ausgesprochen bescheiden (19%).

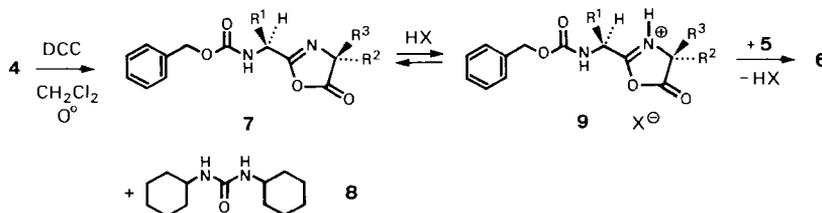
Interessanterweise konnte durch die Zugabe katalytischer Mengen Campher-10-sulfonsäure (CSA) zur Kupplung mit DCC nicht nur die Ausbeute von **6a** entscheidend verbessert, sondern auch durch Senken der Reaktionstemperatur auf 0° der Epimerisierungsgrad unter die Nachweisgrenze gesenkt werden: Im ¹H-NMR-Spektrum von **6a** wurde kein Epimer mehr festgestellt; der [α]_D-Wert des in 85% Ausbeute isolierten Produktes war identisch mit demjenigen des nach konventioneller Art synthetisierten Materials [18].

Bei der Synthese des entsprechenden Alanin-Derivates **6b** wurde die gleiche Tendenz beobachtet.

Auch bei der Abspaltung von Carboxyl-Schutzgruppen in Peptid-Segmenten mit C-terminalen α,α-disubstituierten Aminosäuren liess sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen eine teilweise signifikante Epimerisierung der vorletzten Aminosäure beobachten [18]. Diesem Faktor muss in der Peptid-Synthese mit α,α-disubstituierten Aminosäuren daher mehr Beachtung geschenkt werden als bisher.

3. Camphersulfonsäure-katalysierte Kupplung *via* Oxazol-5(4H)-one. – Die Reaktion von Peptiden des Typs **4** mit desaktivierten Nucleophilen wie z. B. **5** zeigt für die Kupplung mittels DCC und katalytischen Mengen CSA eine deutliche Überlegenheit gegenüber den für die klassische Peptid-Synthese optimierten Verfahren. Dies gilt sowohl

Schema 3



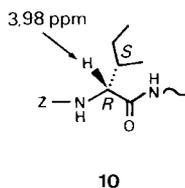
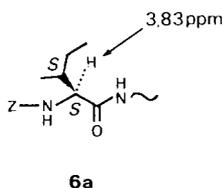
für die Ausbeute als auch bezüglich der Epimerenreinheit des Produktes (vgl. *Tab. 1*). Bei der Zugabe von DCC zur Lösung der in geringem Überschuss in abs. CH_2Cl_2 gelösten Carboxy-Komponente **4** bildete sich in einer schnellen Reaktion das 2-substituierte 4,4-Dialkyloxazol-5(4*H*)-on **7** und schwerlöslicher Harnstoff **8** (*Schema 3*). Dabei begünstigen die geminalen Substituenten R^2 und $\text{R}^3 \neq \text{H}$ den Ringschluss des intermediär gebildeten *O*-Acylisoharnstoffes zum Oxazol-5(4*H*)-on (vgl. dazu [12] [19]). Die Reaktion von **4a** zu **7a** ($\text{R}^1 = (\text{S})\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$) war unter den gewählten Bedingungen bei 0° innerhalb von 10 min vollständig abgelaufen. Das Auftreten von **7a** wurde durch DC-Vergleich mit auf unabhängigem Wege synthetisiertem Material verifiziert. Die Verbindungen vom Typ **7** konnten im übrigen durch Filtration von **8** abgetrennt und in reiner Form isoliert werden. Für die Peptid-Synthese empfiehlt es sich jedoch, die Oxazol-5(4*H*)-one *in situ* mit der Amino-Komponente umzusetzen.

Die Säurekatalyse der Reaktion von **4** mit **5** zu **6** lässt sich wie folgt erklären: Bei der Zugabe katalytischer Mengen CSA entsteht aus dem Zwischenprodukt **7** die reaktive, protonierte Spezies **9**, die mit **5** das Tripeptid **6** in hohen Ausbeuten und unter Erhaltung der Konfiguration der N-terminalen Aminosäure liefert. Wird dagegen keine Säure zugegeben oder ist ihre Säurestärke zu gering (z. B. bei Zugabe einer Carbonsäure) so unterbleibt die Bildung von **6**, da im Gleichgewicht fast ausschliesslich **7** vorliegt.

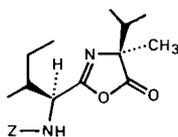
Tab. 2. Bildung der Tripeptide **6** durch Kupplung von **4** und **5** mit DCC und 10% CSA bei 0°

Produkt	R^1		R^2	R^3	Ausbeute [%]
6a	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	(S)	CH_3	CH_3	85
6b	CH_3		CH_3	CH_3	72
6c	PhCH_2		CH_3	CH_3	68
6d	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	(S)	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	71
6e	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	(S)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	CH_3	77
6f	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	(S)		$-(\text{CH}_2)_4-$	85

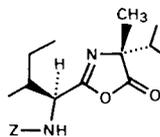
Mit diesem neuen, den besonderen Verhältnissen bei α,α -disubstituierten Aminosäuren angepassten Verfahren gelang die Synthese der in *Tab. 2* aufgeführten Tripeptide **6** mit guten bis sehr guten Resultaten. Die Bildung von Diastereoisomeren wurde nicht beobachtet. Bei den Isoleucin-Derivaten konnte die Epimerenreinheit im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum überprüft werden, da z. B. $\text{H-C}(2)$ des (2*R*,3*S*)-Epimers **10** gegenüber demjenigen des (2*S*,3*S*)-Epimers **6a** sehr deutlich nach tiefem Feld verschoben ist.



Trotz der grösseren sterischen Hinderung der 2-Methylvalin(Val(2-Me))-Derivate **4d** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$) und **4e** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$), welche die 4-Isopropyl-4-methyloxazol-5(4*H*)-one **7d** bzw. **7e** lieferten, wurde keine signifikante Verminderung der Geschwindigkeit der Kupp-



7d

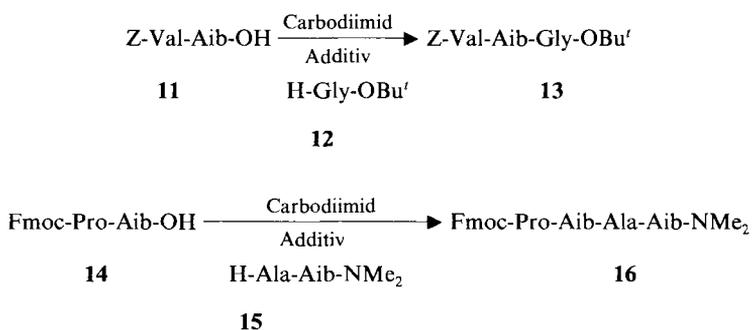


7e

lungsreaktion oder der Ausbeute beobachtet. Der desaktivierende Einfluss der zweifachen α -Substitution bei Aminosäuren, der auf der sterischen Hinderung beruht, kann offensichtlich mit der Kupplung *via* protonierte Oxazol-5(4*H*)-one weitgehend kompensiert werden.

4. Lewis-Säure-katalysierte Kupplung *via* Oxazol-5(4*H*)-one. – Nach Arbeiten von *Jakubke et al.* [20] katalysieren *Lewis*-Säuren die Ringöffnung von Oxazol-5(4*H*)-onen aus natürlichen Aminosäuren. Obwohl dabei keine analogen Zwischenprodukte wie bei Additiven auf der Basis von Hydroxylamin gebildet werden können, wird mit der Zugabe von z. B. ZnCl_2 auch die Epimerisierungstendenz der an C(4) monosubstituierten Oxazol-5(4*H*)-one **1** ($\text{R}^4 = \text{H}$) signifikant gesenkt. Diese Resultate wurden vor kurzem von japanischen Autoren bestätigt, die insbesondere die Verwendung von CuCl_2 propagierten [21]. Letzteres unterdrückte bei der Kupplung mit DCC die Epimerisierung effizienter als HOBt, lieferte jedoch deutlich schlechtere Ausbeuten. Diese Reaktionen sind deshalb vor allem aus theoretischer Sicht von Interesse und weniger von präparativer Bedeutung.

Schema 4



Fmoc = (Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl

Tab. 3. Bildung von Tri- und Tetrapeptiden **13** bzw. **16** via Kupplung mit Carbodiimiden und verschiedenen Additiven

Carbodiimid ^{a)}	Additiv	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute	$[\alpha]_D^{22}$
CME-CDI	HOBt	THF	13	73%	- 9,1°
CME-CDI	HOBt/10% CSA	DMF	13	72%	- 9,4°
CME-CDI	ZnCl_2/RT .	DMF	13	77%	- 8,9°
DCC	$\text{ZnCl}_2/0^\circ$	DMF	13	94%	- 9,3°
DCC	$\text{CuCl}_2/0^\circ$	DMF	13	76%	- 9,3°
DCC	$\text{ZnCl}_2/0^\circ$	DMF	16	83%	- 33,8°

^{a)} CME-CDI = *N*-Cyclohexyl-*N'*-[2-(4-methylmorpholin-4-ylum)ethyl]carbodiimid-*p*-toluolsulfonat.

Eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung der Epimerisierung spielt wahrscheinlich die Bildung eines Oxazol-5(4*H*)-on/*Lewis*-Säure-Komplexes, dessen Aminolyse deutlich rascher erfolgt als die Epimerisierung. Bei diesem Komplex muss es sich um das *Lewis*-Säure-Analogon zum Oxazol-5(4*H*)-on/CSA-Komplex **9** handeln. Es lag deshalb nahe, zur Kupplung von α,α -disubstituierten Aminosäuren an Stelle von CSA auch *Lewis*-Säuren als Additive einzusetzen.

Bei der Umsetzung von **7a** ($R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) und **7b** ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) mit *p*-Aminobenzoesäure-ethylester in Gegenwart von 2 Äquiv. ZnCl_2 in DMF bzw. THF wurde kein **6a** bzw. **6b** gebildet. Wurde jedoch als Amino-Komponente an Stelle des deaktivierten Anilins **5** ein Aminosäure-ester **12** oder ein Peptid-Segment **15** verwendet, konnten aus **11** und **14** die Kupplungsprodukte **13** bzw. **16** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (*Schema 4, Tab. 3*). Bei diesen Umsetzungen lieferte auch das DCC/HOBt-Verfahren gute Resultate²⁾; die Verwendung von ZnCl_2 als Additiv erwies sich jedoch sowohl in Bezug auf die Ausbeute als auch hinsichtlich Epimerenreinheit der Produkte als deutlich überlegen. Die besten Ergebnisse wurden wiederum bei einer Reaktionstemperatur von 0° erzielt. Auch CuCl_2 liess sich mit Erfolg einsetzen, wobei jedoch eine Verminderung der Ausbeute in Kauf genommen werden musste.

5. Ausblick. – Wie oben gezeigt, wird die Kupplung von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren mit Amino-Komponenten in Gegenwart von Carbodiimiden durch CSA-Katalyse oder in Gegenwart von *Lewis*-Säuren beschleunigt; dabei spielt das Zwischenprodukt 4,4-Dialkyloxazol-5(4*H*)-on eine entscheidende Rolle. Diese zwei sich ergänzenden Varianten vergrössern das Repertoire der Kupplungsmethoden für α,α -disubstituierte Aminosäuren, das sich zurzeit im wesentlichen auf die DCC/HOBt-Methode beschränkt. Bei den hier beschriebenen Verfahren ist die unerwünschte Epimerisierung am C(α) der vorletzten Aminosäure von Peptiden mit C-terminaler α,α -disubstituierter α -Aminosäure minimal und die Kupplungsausbeute gegenüber traditionellen Methoden teilweise beträchtlich höher. Schliesslich stellt die Kupplung mit DCC und *Lewis*-Säuren auch infolge der vergleichsweise geringen Kosten der Additive ein attraktives Verfahren dar. Weitere Anwendungen dieser Verfahren zur Synthese von Peptiden mit α,α -disubstituierten Aminosäuren sollen in Kürze veröffentlicht werden.

Wir danken Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* für Massenspektren und Herrn Dr. *R. W. Kunz* für ¹³C-NMR-Spektren. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Hexan wurde über CaH_2 , Et_2O und THF über Na/Benzophenon, AcOEt und CH_2Cl_2 über CaCl_2 destilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer. Anal. DC: Kieselgel 60F 254 auf Alufolien (*Merck*). 'flash'-Chromatographie [23]: Kieselgel *Merck* 60, 40–63 μm ; Elutionsmittelgemische in *v/v*. Schmp.: *Mettler-FP-2*-Gerät. $[\alpha]_D$ -Werte: *Zeiss-LEP-A2*-Gerät bei 20–22°. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-21*- oder *Perkin-Elmer-297*-Gerät; Angaben in cm^{-1} . ¹H-NMR-Spektren: *Varian EM-390* (90 MHz) bzw. *Varian-XL-200*-Gerät (200 MHz); δ (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetrame-

²⁾ Die Kupplung von 2-substituierten 4,4-Dimethyloxazol-5(4*H*)-onen mittels DCC/HOBt wurde auch in einer vor kurzem publizierten japanischen Arbeit mit Erfolg verwendet [22].

thylsilan (TMS) als internem Standard (= 0 ppm). ^{13}C -NMR-Spektren: *Varian-XL-100*- (25,2 MHz) bzw. *Varian-XL-200*-Gerät (50,4 MHz); δ des H-entkoppelten Spektrums in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); Angabe der Multiplizität der Signale im 'off-resonance' oder 'DEPT'-Spektrum. MS: CEC-Gerät des Typs *21-110B* oder *Varian-MAT-712S*-Gerät bei 70 eV (Direkteinlass); Angaben in m/z (rel. %). Abkürzungen gemäss IUPAC/IUB-Kommission [24]. Die Peptidgrösse-Bezeichnung erfolgte nach dem Vorschlag von *Bodanszky* [25]. Abkürzungen: CSA = Campher-10-sulfonsäure (β), DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, CME-CDI = *N*-Cyclohexyl-*N'*-[2-(4-methylmorpholin-4-yl)ethyl]carbodiimid-*p*-toluolsulfonat; Val(2-Me) = 2-Methyl-L-valin, D-Val(2-Me) = 2-Methyl-D-valin, Aib = 2-Methylalanin (= 2-Aminoisobuttersäure), Acp = 1-Aminocyclopentan-carbonsäure. Die Synthese der Verbindungen **4**, **11**, **14** und **15** wird in einer folgenden Mitteilung beschrieben werden [18].

1. *N*-Benzyloxycarbonyl-*isoleucyl*-2-methylalanyl-4-aminobenzoesäure-ethylester (**6a**). 1.1. *Kupplung mittels DCC/10% CSA bei 0°*. Eine Lsg. von 70 mg (0,200 mmol) *Z*-Ile-Aib-OH (**4a**) in 1 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 41 mg (0,199 mmol) DCC versetzt. Nach 15 min wurden 7 mg CSA und 37 mg (0,224 mmol) 4-Aminobenzoesäure-ethylester (**5**) zugegeben und über Nacht bei 0° \rightarrow RT. gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge mit CH_2Cl_2 versetzt und je 2 \times mit 1N NaOH, 6N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig AcOEt aufgenommen, filtriert und durch Zugabe von Et_2O und Petrolether zur Kristallisation gebracht: 84 mg (85%) **6a**, farblose Kristalle vom Schmp. 79–80°. $[\alpha]_{\text{D}} = 46,4^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH). IR (CHCl_3): 3435m, 3353w, 2975m, 2944w, 2885w, 1708s, 1606m, 1515s, 1470m, 1412m, 1391w, 1372m, 1317m, 1286s, 1181m, 1114m, 1025w, 861w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,98 (s, NH); 7,96, 7,91, 7,76, 7,72 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 7,3–7,25 (m, 5 arom. H); 6,83 (s, NH); 5,63 ($d, J = 6$, NH); 5,13, 4,93 ($AB, J = 12$, PhCH_2O); 4,34 ($q, J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,83 (m, CH(2) von Ile); 1,95–1,0 (m, CH(3), CH_2 (4) von Ile); 1,56, 1,44 (2s, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 1,38 ($t, J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,94 ($d, J = 7$, CH_3 (3 1) von Ile); 0,85 ($t, J = 7$, CH_3 (5) von Ile). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,3, 172,1 (2s, 2 Amid-CO); 166,2 (s, Ester-CO); 157,3 (s, Urethan-CO); 142,7, 135,7, 130,4, 128,5, 128,4, 128,1, 125,6, 119,1 (12 arom. C); 67,4 (t , PhCH_2O); 60,8 (d, C (2) von Ile); 60,7 (t , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 58,4 (s, C(2) von Aib); 36,3 (d, C (3) von Ile); 26,1, 24,4 (2q, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 25,3 (t, C (4) von Ile); 15,4 (q, C (3 1) von Ile); 14,3 ($q, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 10,9 (q, C (5) von Ile). CI-MS: 498 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ (497,60): C 65,17, H 7,09, N 8,44; gef.: C 65,02, H 7,37, N 8,50.

1.2. *Kupplung mittels DCC/10% CSA bei RT*. Eine Lsg. von 100 mg (0,285 mmol) **4a** in 1 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 59 mg (0,285 mmol) DCC versetzt, 10 min bei RT. gerührt und filtriert. Die Mutterlauge wurde mit 10 mg CSA und 52 mg (0,315 mmol) **5** versetzt und 1,5 h bei RT. gerührt. Nach 1 h hatte das Oxazol-5(4H)-on **7a** gemäss DC (R_f (AcOEt/Hexan 2:3) 0,47) vollständig reagiert. Die Aufarbeitung erfolgte analog *Exper 1.1*: 133 mg (94%) **6a**. $[\alpha]_{\text{D}} = 41,9^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH).

1.3. *Kupplung mittels DCC/HOBt*. Eine Lsg. von 70 mg (0,200 mmol) **4a** in 0,5 ml abs. THF wurde mit 61 mg (0,400 mmol) HOBt und 41 mg (0,199 mmol) DCC versetzt und bei RT. gerührt. Nach 20 min wurden 36 mg (0,218 mmol) **5** zugefügt und über Nacht bei 35° gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Et_2O wurde filtriert und wie in *Exper. 1.1* aufgearbeitet: 36 mg (36%) **6a**. $[\alpha]_{\text{D}} = 8,6^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH).

1.4. *Kupplung via gemischtes Anhydrid*. Eine Lsg. von 95 mg (0,271 mmol) **4a** in 0,5 ml abs. THF wurde bei 0° mit 27,4 mg (0,271 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach der Zugabe von 37,0 mg (0,271 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester wurde 15 min gerührt, dann mit 47,0 mg (0,285 mmol) **5** versetzt und über Nacht bei 0° \rightarrow RT. gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft und mit AcOEt/Hexan 1:1 chromatographiert: 26 mg (19%) **6a**. $[\alpha]_{\text{D}} = 41,6^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

2. *N*-Benzyloxycarbonyl-*alanyl*-2-methylalanyl-4-aminobenzoesäure-ethylester (**6b**). 2.1. *Kupplung mittels DCC/10% CSA bei 0°*. Eine Lsg. von 200 mg (0,649 mmol) *Z*-Ala-Aib-OH (**4b**) in 3 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 133 mg (0,645 mmol) DCC versetzt, 15 min gerührt und mit 20 mg CSA sowie 118 mg (0,714 mmol) **5** versetzt. Nach 15 h Rühren bei 0° wurde filtriert und wie in *Exper. 1.1* aufgearbeitet: 211 mg (72%) **6b**, farblose Kristalle vom Schmp. 151–152°. $[\alpha]_{\text{D}} = 45,9^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (KBr): 3338m, 3300s, 3031w, 2976w, 2929w, 1700s, 1670s, 1607m, 1592s, 1535s, 1517s, 1457m, 1408s, 1378m, 1369w, 1361w, 1321m, 1300s, 1282s, 1253s, 1232m, 1220m, 1179m, 1152m, 1111m, 1105m, 1070m, 1028m, 1017w, 975w, 931w, 872w, 860w, 788w, 772m, 751w, 700m. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9,09 (s, NH); 8,00, 7,95, 7,75, 7,70 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,41 (s, NH); 5,28 ($d, J = 5$, NH); 5,12 (s, PhCH_2O); 4,35 ($q, J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,15–4,0 (m, CH(2) von Ala); 1,56, 1,53 (2s, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 1,39 ($d, J = 7$, CH_3 (3) von Ala); 1,38 ($t, J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,4 (s, 2 Amid-CO); 166,3 (s, Ester-CO); 156,7 (s, Urethan-CO); 142,7, 135,8, 130,4, 128,6, 128,4, 128,1, 125,6, 119,2 (12 arom. C); 67,4 (t , PhCH_2O); 60,7 (t , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 58,1 (s, C(2) von Aib); 51,9 (d, C (2) von Ala); 25,6, 25,2 (2q, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 17,2 (q, C (3) von Ala); 14,3 ($q, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). CI-MS: 456 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ (455,52): C 63,28, H 6,42, N 9,22; gef.: C 62,99, H 6,36, N 9,00.

2.2. *Kupplung mittels DCC/10% CSA bei RT.* Eine Lsg. von 52 mg (0,169 mmol) **4b** in 0,5 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 35 mg (0,169 mmol) DCC versetzt, 10 min gerührt, filtriert und bei RT. mit 5 mg CSA und 31 mg (0,188 mmol) **5** versetzt. Nach 1,5 h Rühren bei RT. wurde wie in *Exper. 1.1* aufgearbeitet: 69 mg (90%) **6b**. $[\alpha]_{\text{D}} = 43,1^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH).

3. *N-Benzoyloxycarbonyl-phenylalanyl-2-methylalanyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (6c).* Eine Lsg. von 300 mg (0,780 mmol) *Z*-Phe-Aib-OH (**4c**) in 12 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 330 mg (0,779 mmol) CME-CDI versetzt, 10 min gerührt, dann mit 30 mg CSA und 142 mg (0,860 mmol) **5** versetzt und über Nacht bei $0^\circ \rightarrow \text{RT}$. gerührt. Aufarbeitung wie in *Exper. 1.1* lieferte 280 mg (68%) **6c** als farblose Kristalle vom Schmp. $77\text{--}78^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}} = 46,5^\circ$ ($c = 0,7$, EtOH). IR (CHCl_3): 3425w, 3355w, 3008w, 1705s, 1603s, 1517s, 1456m, 1410m, 1369m, 1282s, 1250s, 1178m, 1110m, 1027m, 858w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9,08 (s, NH); 8,00, 7,95, 7,73, 7,69 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,32 (s, 5 arom. H); 7,2–7,1 (m, 5 arom. H); 5,96 (s, NH); 5,31 (*d*, $J = 5$, NH); 5,10 (s, PhCH_2O); 4,35 (*q*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,21 (*m*, CH(2) von Phe); 3,06 (*d*, $J = 7$, CH_2 (3) von Phe); 1,42 (s, 2 $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von Aib); 1,38 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,2, 171,2 (2s, 2 Amid-CO); 166,3 (s, Ester-CO); 156,6 (s, Urethan-CO); 142,7, 136,0, 135,7, 130,4, 129,2, 128,9, 128,6, 128,4, 128,1, 127,4, 125,5, 119,2 (18 arom. C); 67,5 (*t*, PhCH_2O); 60,7 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 58,3 (s, C(2) von Aib); 57,5 (*d*, C(2) von Phe); 37,5 (*t*, C(3) von Phe); 25,8, 24,6 (2*q*, 2 $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von Aib); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). CI-MS: 425 ($[(M-107) + 1]^+$), 381 ($[(M-151) + 1]^+$).

4. *N-Benzoyloxycarbonyl-isoleucyl-2-methylvalyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (6d).* Eine Lsg. von 175 mg (0,462 mmol) *Z*-Ile-Val(2-Me)-OH (**4d**) in 2 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 97 mg (0,470 mmol) DCC versetzt, 10 min gerührt und dann mit 20 mg CSA und 90 mg (0,545 mmol) **5** versetzt. Nach 13 h Rühren bei $0^\circ \rightarrow \text{RT}$. wurde wie in *Exper. 1.1* aufgearbeitet und aus Et_2O /Hexan kristallisiert: 172 mg (71%) **6d**, farblose Kristalle vom Schmp. $111\text{--}112^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}} = 20,9^\circ$ ($c = 0,7$, EtOH). IR (CHCl_3): 3432w, 3350w, 3007w, 2971m, 2939w, 2880w, 1710s, 1602m, 1518s, 1502s, 1462m, 1409m, 1396w, 1370m, 1310m, 1282s, 1178m, 1110m, 1021w, 858w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9,29 (s, NH); 8,02, 7,97, 7,76, 7,71 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,25 (s, NH); 5,21, 5,07 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2O); 5,15 (*d*, $J = 5$, NH); 4,36 (*q*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,97 (*m*, CH(2) von Ile); 2,35–2,15 (*m*, CH(3) von Val(2-Me)); 2,05–1,58, 1,6–1,1 (2*m*, CH(3), CH_2 (4) von Ile); 1,49 (s, $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von Val(2-Me)); 1,39 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,99 (*d*, $J = 7$, CH_3 (3¹) von Ile); 0,91 (*t*, $J = 7$, CH_3 (5) von Ile); 0,88, 0,82 (2*d*, $J = 7$, CH_3 (4), CH_3 (4¹) von Val(2-Me)). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 171,6, 171,2 (2s, 2 Amid-CO); 166,3 (s, Ester-CO); 157,1 (s, Urethan-CO); 142,7, 135,7, 130,5, 128,6, 128,5, 128,4, 125,6, 119,2 (12 arom. C); 67,7 (*t*, PhCH_2O); 64,8 (s, C(2) von Val(2-Me)); 61,3 (*d*, C(2) von Ile); 60,7 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 36,6 (*d*, C(3) von Ile); 34,0 (*d*, C(3) von Val(2-Me)); 25,0 (*t*, C(4) von Ile); 18,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von Val(2-Me)); 16,9, 16,9 (2*q*, C(4), C(4¹) von Val(2-Me)); 15,8 (*q*, C(3¹) von Ile); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 11,5 (*q*, C(5) von Ile). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ (525,65): C 66,27, H 7,48, N 7,99; gef.: C 66,36, H 7,68, N 7,79.

5. *N-Benzoyloxycarbonyl-isoleucyl-2-methyl-D-valyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (6e).* Eine Lsg. von 354 mg (0,935 mmol) *Z*-Ile-D-Val(2-Me)-OH (**4e**) in 4 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 194 mg (0,94 mmol) DCC versetzt, 10 min gerührt und dann mit 40 mg CSA und 180 mg (1,09 mmol) **5** versetzt. Nach 13 h Rühren bei $0^\circ \rightarrow \text{RT}$. wurde wie in *Exper. 1.1* aufgearbeitet: 376 mg (77%) **6e**, farblose Kristalle vom Schmp. $142\text{--}143^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}} = 58,0^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH). IR (CHCl_3): 3435w, 3355w, 3008w, 2972m, 2938w, 2880w, 1702s, 1602m, 1518s, 1466m, 1409m, 1396w, 1370m, 1311m, 1283s, 1177m, 1110m, 1052w, 1020w, 858w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9,32 (s, NH); 8,0–7,65 (*m*, 4 arom. H); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,16 (s, NH); 5,34 (*d*, $J = 7$, NH); 5,13, 5,02 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2O); 4,35 (*q*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,78 (schmales *m*, CH(2) von Ile); 2,48 (*sept.*, $J = 7$, CH(3) von D-Val(2-Me)); 1,9–1,6, 1,3–1,0 (2*m*, CH(3), CH_2 (4) von Ile); 1,54 (s, $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von D-Val(2-Me)); 1,38 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,0–0,85 (*m*, CH_3 (3¹), CH_3 (5) von Ile, CH_3 (4), CH_3 (4¹) von D-Val(2-Me)). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,6, 171,7 (2s, 2 Amid-CO); 166,2 (s, Ester-CO); 157,1 (s, Urethan-CO); 142,6, 135,8, 130,5, 128,5, 128,3, 128,0, 125,7, 119,3 (12 arom. C); 67,3 (*t*, PhCH_2O); 65,2 (s, C(2) von Val(2-Me)); 61,0 (*d*, C(2) von Ile); 60,7 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 36,2 (*d*, C(3) von Ile); 34,3 (*d*, C(3) von Val(2-Me)); 25,4 (*t*, C(4) von Ile); 17,9 (*q*, $\text{CH}_3\text{--C}$ (2) von Val(2-Me)); 16,9 (*q*, C(4), C(4¹) von Val(2-Me)); 15,5 (*q*, C(3¹) von Ile); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 10,8 (*q*, C(5) von Ile). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ (525,65): C 66,27, H 7,48, N 7,99; gef.: C 66,04, H 7,21, N 7,79.

6. *N-Benzoyloxycarbonyl-isoleucyl-1-aminocyclopentancarboxyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (6f).* Eine Lsg. von 1,14 g (3,03 mmol) *Z*-Ile-Acp-OH (**4f**) in 12 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0° mit 635 mg (3,08 mmol) DCC versetzt, 6 min bei 0° gerührt, dann mit 120 mg CSA und 576 mg (3,49 mmol) **5** versetzt und über Nacht bei $0^\circ \rightarrow \text{RT}$. gerührt. Aufarbeitung wie in *Exper. 1.1* lieferte 1,35 g (85%) **6f**, farblose Kristalle vom Schmp. $87\text{--}88^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}} = 33,9^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). IR (CHCl_3): 3425w, 3352w, 3005w, 2965w, 2935w, 2875w, 1703s, 1600m, 1519s, 1501s, 1409w, 1369w, 1310w, 1281s, 1176m, 1110m, 1020w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 9,28 (s, NH); 7,98, 7,93, 7,76, 7,71 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,30 (s, 5 arom. H); 6,45 (s, NH); 5,37 (*d*, $J = 6$, NH); 5,12, 5,02 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2O); 4,38 (*q*, $J = 7$,

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (*dd*, $J = 7$ bzw. 6, $\text{CH}(2)$ von Ile); 2,5–1,0 (*m*, $\text{CH}(3)$, $\text{CH}_2(4)$ von Ile, 8 H von Acp); 1,38 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,95 (*d*, $J = 7$, $\text{CH}_3(3^1)$ von Ile); 0,88 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3(5)$ von Ile). ^{13}C -NMR (50,4 MHz, CDCl_3): 173,1, 172,2 (2s, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 157,5 (*s*, Urethan-CO); 142,7, 135,5, 130,3, 128,5, 128,4, 128,1, 125,4, 119,0 (12 arom. C); 68,3 (*s*, C(2) von Acp); 67,3 (*t*, PhCH_2O); 60,7 (*d* und *t*, C(2) von Ile, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 38,4, 35,5 (2*t*, C(2), C(5) von Acp); 36,0 (*d*, C(3) von Ile); 25,4 (*t*, C(4) von Ile); 24,3 (*t*, C(3), C(4) von Acp); 15,3 (*q*, $\text{C}(3^1)$ von Ile); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 10,8 (*q*, C(5) von Ile). Anal. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$ (523,63): C 66,52, H 7,12, N 8,02; gef.: C 66,35, H 6,88, N 7,91.

7. N-Benzylxycarbonyl-valyl-2-methylalanyl-glycin-(tert-butyl)ester (**13**). 7.1. Kupplung mittels DCC/ZnCl₂ bei 0°. Eine Lsg. von 500 mg (1,49 mmol) Z-Val-Aib-OH (**11**) in 3 ml abs. DMF wurde bei 0° mit 307 mg (1,49 mmol) DCC versetzt. Nach 3 min wurden 406 mg (2,98 mmol) ZnCl₂ sowie eine Lsg. von 737 mg (1,72 mmol) (H-Gly-OBu^t)-Dibenzolsulfimidazol und 150 mg (1,49 mmol) Et₃N in 1 ml abs. DMF zugefügt. Über Nacht wurde bei 0° → RT. gerührt, dann filtriert, eingedampft, in CH₂Cl₂ aufgenommen und je 2 × mit 1N NaOH, 2N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der schaumige Rückstand i. HV. getrocknet: 630 mg (94%) **13**. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,3^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). IR (KBr): 3390*m*, 2975*w*, 2933*w*, 1662*s*, 1532*m*, 1454*w*, 1393*w*, 1368*w*, 1292*w*, 1234*m*, 1157*m*, 1026*w*, 848*w*, 752*w*, 737*w*, 698*w*. ^1H -NMR (200 MHz, CD_3OD): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 5,11, 5,06 (*AB*, $J = 12$, PhCH_2O); 4,86 (*br. s.*, saure H); 3,80, 3,44 (*AB*, $J = 18$, $\text{CH}_2(2)$ von Gly); 3,77 (*d*, $J = 8$, $\text{CH}(2)$ von Val); 2,1–1,9 (*m*, $\text{CH}(3)$ von Val); 1,51, 1,46 (2*s*, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 1,44 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 0,97, 0,96 (2*d*, $J = 8$, 7, $\text{CH}_3(4)$, $\text{CH}_3(4')$ von Val). ^{13}C -NMR (50,4 MHz, CD_3OD): 177,1 (*s*, Ester-CO); 174,1, 170,4 (2*s*, 2 Amid-CO); 158,9 (*s*, Urethan-CO); 138,3, 129,5, 129,0, 128,6 (6 arom. C); 82,6 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 67,6 (*t*, PhCH_2O); 62,7 (*d*, C(2) von Val); 58,0 (*s*, C(2) von Aib); 42,9 (*t*, C(2) von Gly); 31,4 (*d*, C(3) von Val); 28,3 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 26,7, 24,3 (2*q*, 2 CH_3 -C(2) von Aib); 19,6, 19,2 (2*q*, C(4), C(4') von Val). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (449,55): C 61,45, H 7,85, N 9,35; gef.: C 61,16, H 7,83, N 9,20.

7.2 Kupplung mittels CME-CDI/ZnCl₂ bei RT. Eine Lsg. von 500 mg (1,49 mmol) **11** in 3 ml abs. DMF wurde bei RT. mit 630 mg (1,49 mmol) CME-CDI versetzt. Nach 10 min wurden 406 mg (2,98 mmol) ZnCl₂ sowie eine Lsg. von 737 mg (1,72 mmol) (H-Gly-OBu^t)-Dibenzolsulfimidazol und 150 mg (1,49 mmol) Et₃N in 1 ml abs. DMF zugefügt. Dann wurde über Nacht bei RT. gerührt, eingedampft und je 2 × mit 5% Zitronensäure-Lsg., 1N NaOH und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und mit CH₂Cl₂/MeOH 9:1 chromatographiert: 515 mg (77%) **13**. $[\alpha]_{\text{D}} = -8,9^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH). Anal. gef.: C 61,29, H 7,64, N 9,24.

7.3. Kupplung mittels CME-CDI/HOBt/10% CSA. Eine Lsg. von 500 mg (1,49 mmol) **11** in 3 ml abs. DMF wurde bei RT. mit 630 mg (1,49 mmol) CME-CDI und 300 mg (1,97 mmol) HOBt versetzt. Nach 15 min wurden 50 mg CSA und eine Lsg. von 737 mg (1,72 mmol) (H-Gly-OBu^t)-Dibenzolsulfimidazol und 150 mg (1,49 mmol) Et₃N in 1 ml abs. DMF zugegeben. Nach 15 h Rühren bei RT. wurde eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 5% NaHCO₃-Lsg., 5% Zitronensäure-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Chromatographie mit CH₂Cl₂/MeOH 9:1 lieferte 480 mg (72%) **13**. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Anal. gef.: C 61,72, H 7,70, N 9,58.

7.4. Kupplung mittels CME-CDI/HOBt. Eine Lsg. von 500 mg (1,49 mmol) **11** in 3 ml abs. THF wurde bei RT. mit 630 mg (1,49 mmol) CME-CDI und 300 mg (1,97 mmol) HOBt versetzt. Nach 15 min wurde eine Lsg. von 637 mg (1,49 mmol) (H-Gly-OBu^t)-Dibenzolsulfimidazol und 150 mg (1,49 mmol) Et₃N in 3 ml abs. THF zugegeben. Nach 18 h Rühren bei RT. wurde wie in *Exper.* 7.3 aufgearbeitet: 490 mg (73%) **13**. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,1^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). Anal. gef.: C 61,71, H 7,71, N 9,10.

7.5. Kupplung mittels DCC/CuCl₂ bei 0°. Eine Lsg. von 500 mg (1,49 mmol) **11** in 3 ml abs. DMF wurde bei 0° mit 307 mg (1,49 mmol) DCC versetzt. Nach 3 min wurden 400 mg (2,98 mmol) CuCl₂ sowie eine Lsg. von 737 mg (1,72 mmol) (H-Gly-OBu^t)-Dibenzolsulfimidazol und 150 mg (1,49 mmol) Et₃N in 1 ml abs. DMF zugefügt. Nach 16 h Rühren bei 0° → RT. wurde filtriert, eingedampft, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und je 2 × mit 2N HCl, 1N NaOH und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft, in wenig Et₂O aufgenommen, filtriert, erneut eingedampft und i. HV. getrocknet: 510 mg (76%) **13**. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,3^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Anal. gef.: C 61,18, H 7,75, N 9,40.

8. N-[(Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl]-prolyl-2-methylalanylalanyl-2-methylalanin-dimethylamid (**16**). Eine Lsg. von 2,1 g (4,97 mmol) Fmoc-Pro-Aib-OH (**14**) in 12 ml abs. DMF wurde bei 0° mit 1,03 g (4,99 mmol) DCC versetzt. Nach 3 min wurden 1,36 g (9,98 mmol) ZnCl₂ sowie 984 mg (4,89 mmol) H-Ala-Aib-NMe₂ (**15**) in 6 ml abs. DMF zugefügt. Nach 15 h Rühren bei 0° → RT. wurde filtriert, eingedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen und je 2 × mit 1N NaOH, 2N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Trocknung i. HV. wurde das Rohprodukt (3,0 g) in wenig AcOEt aufgenommen, filtriert und durch Zugabe von Petrolether zur Kristallisation gebracht: 2,45 g (83%) **16**,

farblose Kristalle vom Schmp. 107–111°. $[\alpha]_D = -33,8^\circ$ ($c = 1,1$, EtOH). IR (KBr): 3410 m , 3052 w , 2980 w , 2935 w , 1670 s , 1623 m , 1548 m , 1452 m , 1422 m , 1311 m , 1242 w , 1191 w , 1121 m . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 7,85–7,25 (m , 8 arom. H); 4,86 (br. s , saure H); 4,6–4,1 (m , 5 H, Ar_2CH , CH_2O , $\text{CH}(2)$ von Pro, $\text{CH}(2)$ von Ala); 3,6–3,4 (m , $\text{CH}_2(5)$ von Pro); 3,00, 2,89 (2 s , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,44 (s , 3 $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ von Aib); 1,41 (s , $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ von Aib); 1,34 (d , $J = 7$, $\text{CH}_3(3)$ von Ala). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CD_3OD): 176,5, 174,9, 174,0, 173,9 (4 s , 4 Amid-CO); 157,1 (s , Urethan-CO); 145,1, 142,6, 128,9, 128,2, 126,1, 125,9, 121,0 (12 arom. C); 68,7 (t , CH_2O); 63,0 (d , C(2) von Pro); 57,9, 57,7 (2 s , C(2) von 2 Aib); 51,0 (d , C(2) von Ala); 48,4 (d , Ar_2CH); 48,0 (t , C(5) von Pro); 38,4 (q , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 31,1 (t , C(3) von Pro); 26,2, 26,0, 25,8, 25,2 (4 q , 2 $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ von 2 Aib); 25,6 (t , C(4) von Pro); 17,5 (q , C(3) von Ala). Anal. ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$ (605,74): C 65,44, H 7,16, N 11,56; gef.: C 65,44, H 7,41, N 11,70.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Toniolo, G. M. Bonora, A. Bavoso, E. Benedetti, B. di Blasio, V. Pavone, C. Pedone, *Biopolymers* **1983**, *22*, 205.
- [2] M. Mutter, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 639.
- [3] G. Jung, H. Bruckner, H. Schmitt, in 'Structure and Activity of Natural Peptides', Eds. W. Voelter und G. Weitzel, De Gruyter, Berlin, 1981, S. 75.
- [4] H. R. Almond, D. T. Manning, C. Niemann, *Biochemistry* **1962**, *1*, 243.
- [5] M. Pankaskie, M. Abdel-Monem, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 121.
- [6] F. A. Gorin, T. M. Balasubramanian, Th. J. Cicero, J. Schwietzer, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1113.
- [7] A. Komoriya, I. M. Chaiken, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2599.
- [8] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* **1960**, *11*, 39.
- [9] M. Bodanszky, in 'The Peptides', Eds. E. Gross und J. Meienhofer, Academic Press, London, 1979, S. 143.
- [10] D. S. Jones, G. W. Kenner, J. Preston, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6227.
- [11] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, *36*, 78.
- [12] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 482.
- [13] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 526.
- [14] M. Dzieduszycka, M. Smulkowski, E. Taschner, in 'Peptides 1972', Eds. H.-D. Jakubke und H. Hanson, North-Holland Publ., Amsterdam, 1973, S. 103.
- [15] H. Schmitt, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 321.
- [16] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
- [17] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012.
- [18] P. Wipf, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [19] P. Balaram, *Heterocycles* **1977**, *7*, 885.
- [20] H.-D. Jakubke, Ch. Klessen, E. Berger, K. Neubert, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *17*, 1497.
- [21] T. Miyazawa, T. Otomatsu, T. Yamada, S. Kuwata, in 'Peptide Chemistry 1983', Ed. E. Munkata, Protein Research Foundation, Osaka, 1984, S. 71.
- [22] M. Narita, K. Ishikawa, K. Kudo, T. Endo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3125.
- [23] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [24] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature; *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 595.
- [25] M. Bodanszky, in 'Peptides, Proceedings of 5th American Peptide Symposium', Eds. M. Goodman und J. Meienhofer, J. Wiley, New York, 1977, S. 1.