



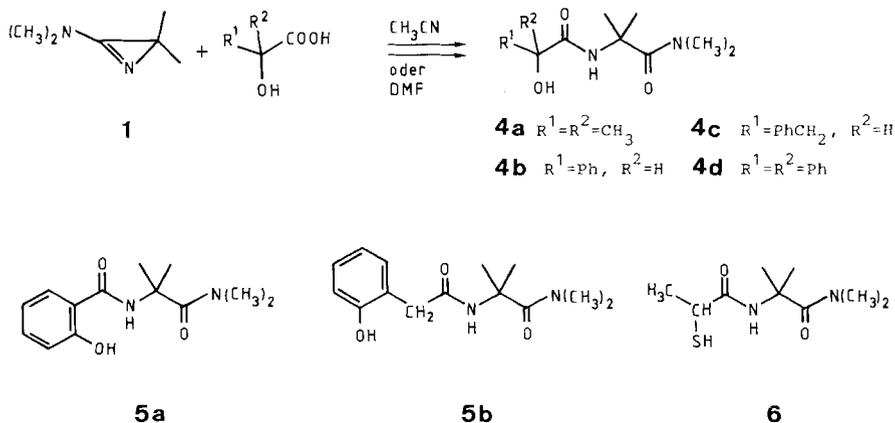
wart von Thiophenol der Phenylthioester (vgl. [6]) gebildet. Zwischenprodukt dieser selektiven Amid-Spaltung (vgl. auch [10]) ist ein 5(4*H*)-Oxazon (2-Oxazolin-5-on; Azlacton).

Im folgenden werden einige Beispiele für die Verwendung von **1** zur Synthese von Oligopeptiden mit C-terminalem Aib beschrieben.

## 2. Umsetzungen von $\alpha$ -Hydroxy-, $\alpha$ -Amino- und $\alpha$ -Mercaptocarbonsäuren mit **1**. –

Die Umsetzung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  oder DMF bei  $0^\circ$  oder RT. lieferte in sehr guten Ausbeuten Diamide vom Typ **4** (Schema 2). In den meisten Fällen kristallisierte das Produkt direkt aus der Reaktionslösung aus oder es wurde durch Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgefällt. In analoger Weise führten die Reaktionen von **1** und Salicylsäure, (2-Hydroxyphenyl)essigsäure und 2-Mercaptopropionsäure zu den Diamiden **5** bzw. **6**.

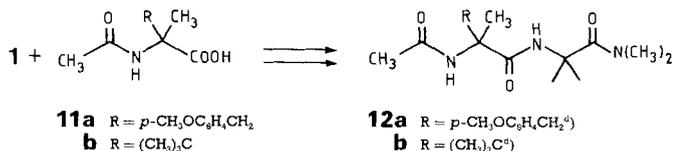
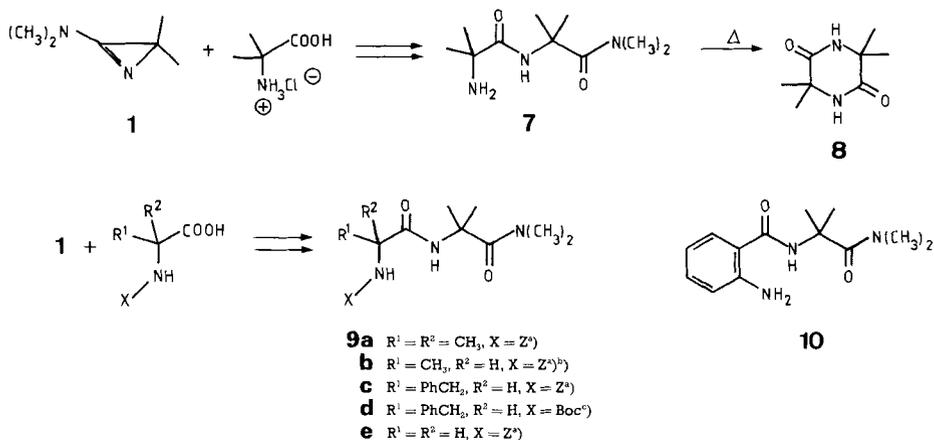
Schema 2



Auch Aminocarbonsäuren reagierten schon bei RT. mit dem Aminoazirin **1**. So lieferte z. B. die Umsetzung von 2-Amino-2-methylpropionsäure-hydrochlorid mit **1** in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei  $25^\circ$  in 90% Ausbeute das Dipeptid-amid Aib-Aib- $\text{NMe}_2$  (**7**, Schema 3), das sich beim Erhitzen auf  $> 170^\circ$  zum Piperazin-2,5-dion **8** (40%) cyclisierte. Monosubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren reagierten aber z. T. weniger befriedigend. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Derivate mit geschützter Amino-Gruppe (z. B. Z-NH<sup>4</sup>) einzusetzen. So wurde beispielsweise Z-Aib-Aib- $\text{NMe}_2$  (**9a**) in 95% Ausbeute erhalten; das Alanyl-Derivat **9b** wurde direkt entschützt und als Ala-Aib- $\text{NMe}_2$  in 90% Ausbeute isoliert [5]. Anthranilsäure setzte sich dagegen mit **1** in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei RT. auch in ungeschützter Form leicht zu **10** um (88% Ausbeute; Schema 3). Analog zu den Z-geschützten Aminosäuren setzten sich auch *N*-Acetyl-Derivate **11** mit **1** zu *N*-acetylierten Dipeptiden **12** um (Schema 3). Dabei betrug die Ausbeute für **12a** 94% und im Falle der sterisch extrem gehinderten Kopplung zu **12b** immerhin noch 46%. In diesen Reaktionen werden somit *N*-geschützte Aminosäuren mit einer Aib-Einheit gekoppelt.

<sup>4</sup>) Z-Schutzgruppe = Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe.

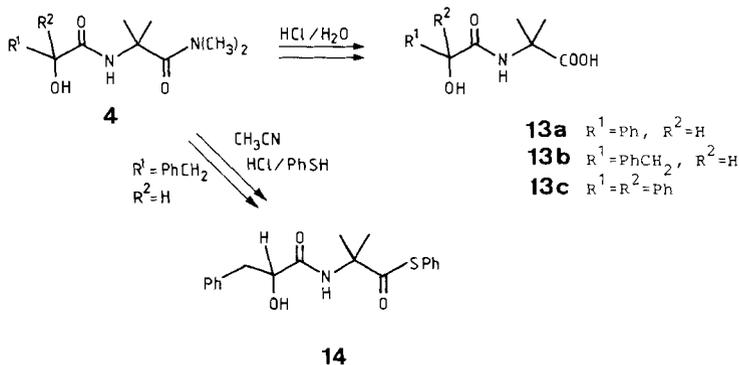
Schema 3



<sup>a)</sup> Z = Benzyloxycarbonyl. <sup>b)</sup> S. [5]. <sup>c)</sup> Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. <sup>d)</sup> Diese Versuche wurden der Dissertation von F. Stierli, Universität Zürich 1986, entnommen [11].

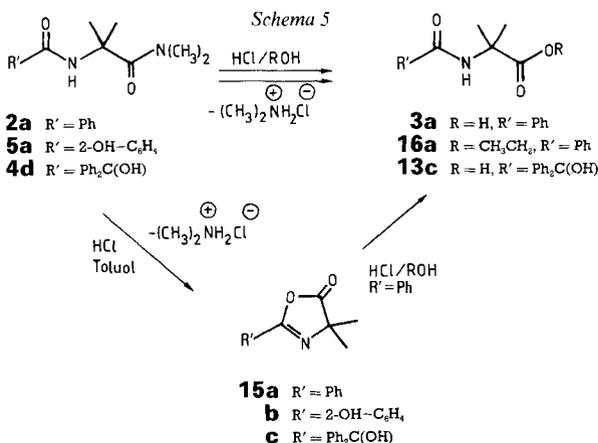
**3. Selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe.** – Zur selektiven Spaltung der terminalen Dimethylamid-Gruppe wurden die Diamide vom Typ 4 in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  suspendiert, und ein kräftiger Strom  $\text{HCl}$ -Gas wurde eingeleitet (vgl. [1]). Nach dem Abdampfen des  $\text{CH}_3\text{CN}$  wurden die Carbonsäuren 13 (Schema 4) aus  $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert. In keinem der untersuchten Beispiele wurde eine Spaltung der nicht-terminalen Amid-Bindung beobachtet.

Schema 4



In analoger Weise wurde das Diamid **4c** in den entsprechenden Phenylthioester **14** (*Schema 4*) übergeführt: Durch eine Suspension von **4c** in CH<sub>3</sub>CN und Thiophenol wurde bei 70° während 5 min ein kräftiger Strom getrockneten HCl-Gases geleitet (vgl. [6]). Nach Chromatographie und Umkristallisation wurde **14** in 83% Ausbeute erhalten.

Dass der Reaktionsmechanismus der selektiven Amid-Spaltung über Oxazol-5 (4*H*)-one vom Typ **15** (*Schema 5*) verläuft, ist schon für mehrere Beispiele beschrieben worden [1] [2] [6] [12]. So bildete sich z. B. aus dem *N*<sup>2</sup>-Benzoylamid **2a** in EtOH/HCl bei 60° der entsprechende Ethylester **16a** in 97% Ausbeute. In analoger Weise reagierte **2a** in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCl bei 70° in 85% Ausbeute zur entsprechenden Carbonsäure **3a**.



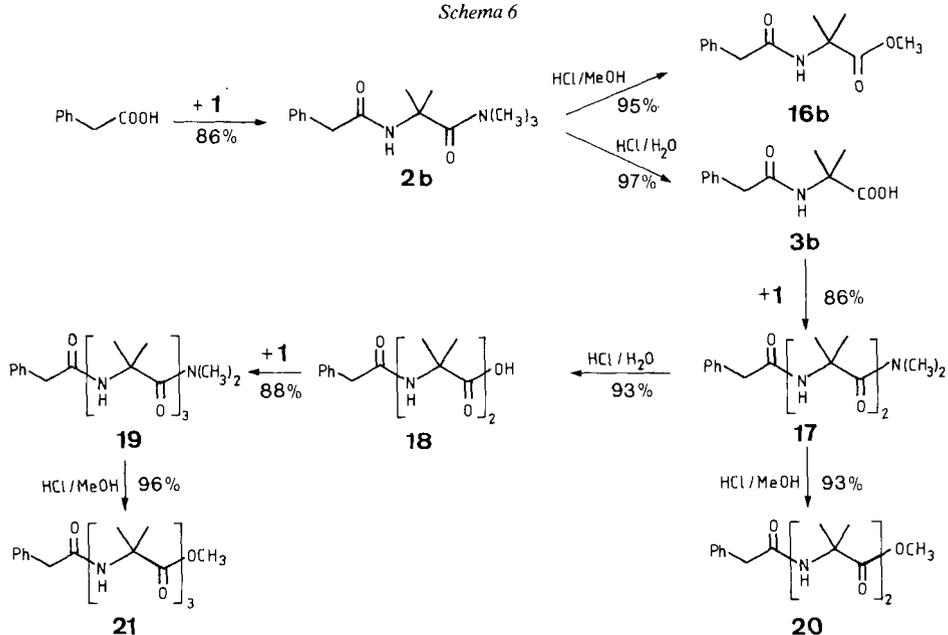
Wurde durch eine Suspension von **2a** in abs. Toluol bei 80° während 5 min ein kräftiger Strom von getrocknetem HCl-Gas geleitet, so konnte in fast quantitativer Ausbeute das Oxazol-5 (4*H*)-on **15a** isoliert werden [1] [12]. Die Umsetzung von **15a** mit EtOH/HCl lieferte dann wiederum **16a**. Auch im Falle des Benzilsäure-Derivats **4d** lieferte die Behandlung mit HCl-Gas in Toluol das entsprechende Oxazol-5(4*H*)-on **15c** (90%), während **4d** in CH<sub>3</sub>CN/2*N* HCl die Carbonsäure **13c** ergab.

**4. Synthese von Aib-Oligopeptiden mit 1 als Aib-Äquivalent.** – Die in *Kap. 2* und *3* beschriebenen Reaktionen ermöglichen – *via* Umsetzung mit **1** und selektive Amid-Spaltung – die Kondensation einer Carbonsäure mit einer Aib-Einheit, d. h. eine Kettenverlängerung zu Oligopeptiden mit terminalem Aib. Die folgenden Beispiele zeigen, dass diese Reaktionssequenz repetierbar und damit geeignet für den Aufbau von Aib-Oligopeptiden ist. Die ausgehend von Phenylessigsäure erhaltenen Ergebnisse sind in *Schema 6* zusammengestellt; die Ausbeuten sind für umkristallisierte, analysenreine Verbindungen angegeben.

Bemerkenswert ist die vollkommene Selektivität der Spaltung der terminalen Dimethylamid-Gruppe sowohl bei der Überführung in Carbonsäuren (**2b**→**3b**, **17**→**18**) als auch bei der Transformation in die Methylester (**2b**→**16b**, **17**→**20**, **19**→**21**), die alle mit Ausbeuten ≥ 93% verliefen. Neben den in [1] diskutierten Substituenteneffekten<sup>5)</sup> am

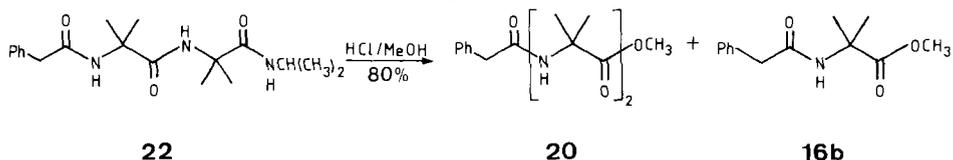
<sup>5)</sup> Die Selektivität beruht wesentlich auf der bevorzugten (Oxazol-5(4*H*)-on)-Bildung bei α,α-disubstituierten *N*-Acylaminosäuren (vgl. [12] [13]).

Schema 6



C( $\alpha$ )-Atom der Aminosäure spielt die Dimethylamid-Gruppe eine entscheidende Rolle. So verlief beispielsweise die saure Amid-Spaltung des *N*<sup>1</sup>-Isopropylamids **22** in HCl/MeOH nicht mehr selektiv: Bei 80° wurden nach 45 min neben 50 % Ausgangsmaterial **22** die Methyl ester **20** und **16b** (Schema 7) im Verhältnis 1:1 isoliert, während das analoge Dimethylamid **17** bereits nach 10 min bei 60° vollständig zu **20** umgesetzt war. Es ist bemerkenswert, dass auch unter den energischeren Reaktionsbedingungen für **22** nur Spuren von Phenyllessigsäure-methylester gefunden wurden, d. h. es entstanden nur Produkte, welche über ein Oxazol-5(4*H*)-on **15** als Zwischenstufe gebildet wurden<sup>6)</sup>.

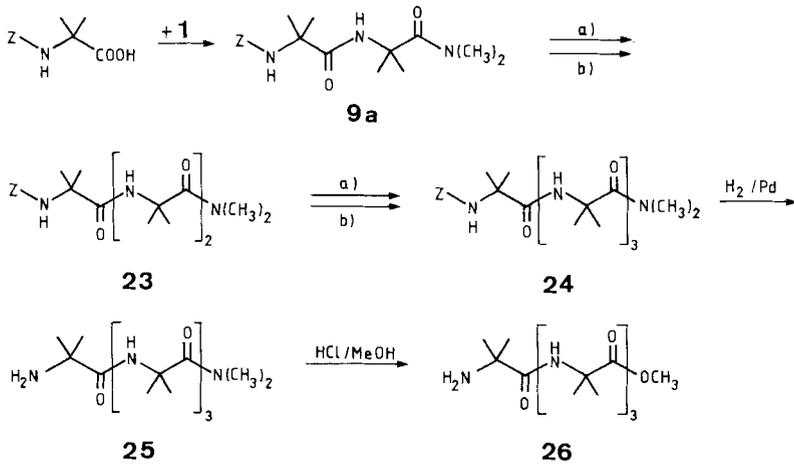
Schema 7



Um die Verwendbarkeit von **1** als Aib-Baustein in der Peptid-Synthese zu demonstrieren, wurde 2-(Benzyloxycarbonyl)amino-2-methylpropionsäure (Z-Aib)<sup>4)</sup> schrittweise mit weiteren Aib-Einheiten gekoppelt (Schema 8). Die jeweils über zwei Reaktionsschritte (Umsetzung der Säure mit **1** gefolgt von saurer Amid-Spaltung) verlaufende Kettenverlängerung erfolgte durchwegs mit sehr guten Ausbeuten. Im Gegensatz dazu ist die Kopplung von sterisch gehinderten Aminosäuren wie z. B. 2-Amino-2-methylpro-

<sup>6)</sup> Phenyllessigsäure-methylester, der nur durch eine direkte Hydrolyse gebildet werden kann, wurde dagegen bei der Amid-Spaltung von PhCH<sub>2</sub>CO-Gly-Gly-NMe<sub>2</sub> (13 % HBr in CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, 65–70°) isoliert [11] [14] (vgl. [10]).

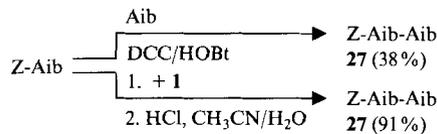
Schema 8



a) HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O. b) 1/CH<sub>3</sub>CN.

pionsäure (Aib) mit klassischen Methoden (s. z. B. [15]) als oft problematisch beschrieben worden [16]<sup>7)</sup>. In *Schema 9* ist für die Bildung des Aib-Dipeptids **27** die klassische Kopplung *via* die DCC/HOBt-Methode<sup>8)</sup> von *König* [18] der Kopplung mit dem Aminozirin **1** und selektiver Amid-Spaltung gegenübergestellt. Der Hauptgrund für die viel bessere Ausbeute bei der 'Azirin-Methode' ist wahrscheinlich einerseits in der starren Konformation des Azirins und andererseits in der durch die Ringspannung bedingten Aktivierung des Aib-Äquivalents zu suchen<sup>9)</sup>.

Schema 9



Bemerkenswert an der in *Schema 8* skizzierten Synthese des Aib-Tetrapeptids sind die folgenden drei Befunde: a) Die in der Peptid-Chemie häufig verwendete Z-Schutzgruppe, die unter energischen sauren Bedingungen abgespalten werden kann [20], übersteht die zur selektiven sauren Amid-Spaltung notwendigen Bedingungen; b) die Ausbeute für einen Kopplungsschritt ist praktisch unabhängig von der Länge der Peptid-Kette; c) die selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe verläuft auch bei freier N-terminaler Amino-Gruppe (**25**→**26**) mit guten Ausbeuten.

<sup>7)</sup> Dies gilt insbesondere auch für die Peptid-Synthese an festen Trägermaterialien nach *Merryfield* [17].

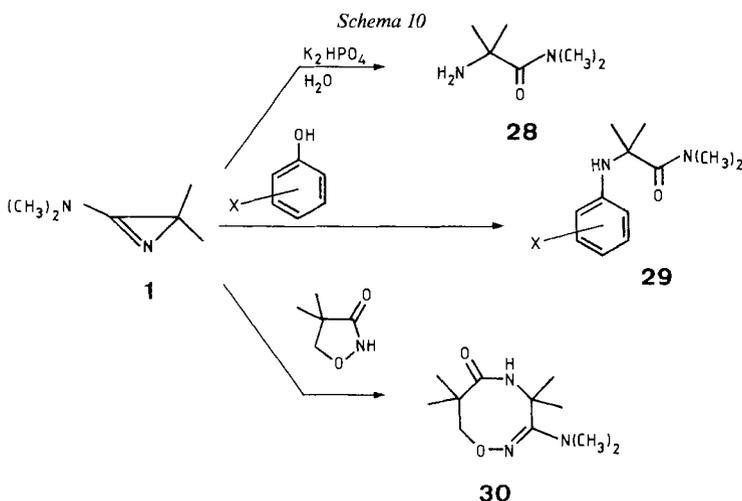
<sup>8)</sup> DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol.

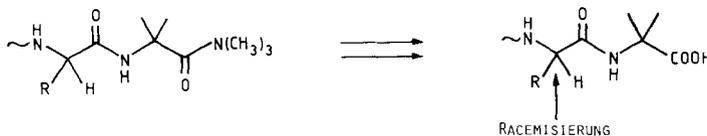
<sup>9)</sup> Eine mit guten Ausbeuten verlaufende Kopplung von Peptiden mit Aib ist von *Cordopatis et al.* beschrieben worden [19].

**5. Diskussion.** – Die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente zeigen, dass es sich beim 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) um ein Aib-Äquivalent handelt, wenn bei der Reaktion die N(1),C(3)-Doppelbindung gespalten wird (s. [3]). Dies ist erstmals von *Hoet* bei der Hydrolyse von **1** mit  $K_2HPO_4$  beobachtet worden [21] ( $\rightarrow$ **28**, *Schema 10*). Die (C=N)-Bindung wird auch bei der Umsetzung von **1** mit Phenolen [22], enolisierten 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen [4] [7], Sulfinsäuren [7], Thio-S-säuren [9] und NH-aciden Verbindungen [23] [24] gebrochen. Alle dabei gebildeten Produkte haben die Atome von **1** als Aib-Einheit eingebaut, wobei die Carboxyl-Gruppe als Amid- (z. B. in **29**) oder als Amidin-Funktion (z. B. in **30**) vorliegt.

Die vom präparativen Standpunkt aus wichtigste Reaktion ist jedoch sicher die Umsetzung von **1** mit Carbonsäuren zu Diamiden [4] oder kurzen Peptiden mit einer terminalen (Aib-NMe<sub>2</sub>)-Einheit. Diese Reaktionen verlaufen durchwegs mit sehr guten Ausbeuten; sogar mit stark gehinderten Aminosäure-Derivaten wie z. B. **11a** und **b** (*Schema 3*) werden die entsprechenden Dipeptide problemlos erhalten. Bemerkenswert sind die sehr milden Bedingungen (*ca.* 0° bis RT., keine Reagenzien zur Aktivierung nötig) und die einfache Aufarbeitung dieser Kopplungsreaktionen. Ebenso ist von Bedeutung, dass Hydroxy-, Mercapto- und mit gewissen Einschränkungen auch Aminocarbonsäuren in ungeschützter Form eingesetzt werden können. Da auch die selektive Hydrolyse der terminalen Dimethylamid-Gruppe praktisch quantitativ verläuft und somit Oligopeptide mit endständiger Aib mit freier Carboxyl-Gruppe leicht zugänglich sind (*Kap. 3*), handelt es sich bei der Azirin-Methode (vgl. *Schema 1*) um eine wertvolle Alternative zur klassischen Synthese von Aib-haltigen Peptiden.

Für die Selektivität der Spaltung der terminalen *N,N*-Dimethylamid-Gruppe, die *via* 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one verläuft, scheinen mehrere Faktoren verantwortlich zu sein: *a*) Der Ringschluss zum 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on, bei dem es sich um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handeln dürfte, wird durch die geminalen  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>-Gruppen gefördert (s. dazu [1] [10] [11] [14]); *b*) nur disubstituierte terminale Amide gehen eine selektive Amid-Spaltung ein (vgl. dazu *Schema 7*); *c*) unter den Reaktionsbedingungen (Überschuss an HCl) erfolgt die Abspaltung von Dimethylamin irreversibel (Bildung von





Me<sub>2</sub>NH · HCl). Als schwerwiegendstes Problem bei der selektiven Amid-Spaltung erscheint die unter den angewendeten Reaktionsbedingungen beobachtete teilweise Racemisierung bzw. Epimerisierung der zweitletzten Hydroxy-oder Aminocarbonsäure (s. *Exper.* 2.2 und 2.4). Lösungen zu diesem Problem werden in einer nachfolgenden Arbeit behandelt [26].

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn Dr. *R. W. Kunz* für <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, sowie Herrn *S. Chaloupka* für die Ausführung von Vorversuchen. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, und der *Prof.-Hans-E.-Schmid-Stiftung*.

### Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [5] [20].

**1. Umsetzungen von  $\alpha$ -Hydroxy-,  $\alpha$ -Amino- und  $\alpha$ -Mercaptocarbonsäuren mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1).** – 1.1. 2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4a**). Eine Lsg. von 500 mg (4,8 mmol) 2-Hydroxy-2-methylpropionsäure und 520 mg (4,8 mmol) **1** in 20 ml CH<sub>3</sub>CN wurde ca. 2 h bei RT. gerührt. Dabei kristallisierte ein Teil von **4a** aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurden 20 ml Et<sub>2</sub>O zugegeben. Dann wurde filtriert, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und i.HV. getrocknet: 955 mg (92%) **4a**, Schmp. 166,5–167°. IR: 3420s, 3320s, 2990w, 2940w, 1650s, 1630s, 1530m, 1500m, 1398m, 1365m, 1220w, 1200m, 1135m, 970w, 710w, 675w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,58 (br. s, NH); 3,12 (br. s, OH); 3,05 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,60 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CNH); 1,42 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COH). MS: 216 (< 1, M<sup>+</sup>), 157 (28), 144 (19), 115 (10), 114 (17), 108 (6), 91 (5), 86 (23), 79 (10), 77 (6), 72 (14), 69 (13), 59 (38), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (216,28): C 55,54, H 9,32, N 12,95; gef.: C 55,32, H 9,55, N 12,87.

1.2. 2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,3 mmol) (±)-Mandelsäure (= (±)-2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure) in 20 ml CH<sub>3</sub>CN wurde mit 370 mg (3,3 mmol) **1** in 3 ml CH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach Aufarbeitung wie unter 1.1 und Umkristallisation aus CH<sub>3</sub>CN wurden 710 mg (81,6%) **4b** vom Schmp. 163–164,5° erhalten. IR: 3410m, 3270s, 3060w, 2940w, 1670s, 1615s, 1550s, 1500w, 1410m, 1395m, 1360m, 1240w, 1200w, 1120w, 1090m, 1070w, 985w, 745m, 705w, 690w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,45 (br. s, NH); 7,33 (s, 5 arom. H); 4,97 (s, PhCH); 4,38 (br. s, OH); 2,87 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,53, 1,48 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 264 (< 1, M<sup>+</sup>), 220 (3), 192 (31), 157 (100), 58 (60), 114 (31), 107 (18), 105 (10), 86 (13), 79 (12), 77 (14), 72 (11), 69 (10), 58 (60). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (264,17): C 53,56, H 7,57, N 10,60; gef.: C 63,85, H 7,70, N 10,75.

In analoger Weise wurden aus 2,5 g (16,4 mmol) (–)-(R)-Mandelsäure 4,08 g (94%) (–)-(R)-**4b** vom Schmp. 103–103,5° erhalten. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –33,0° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,2).

1.3. (–)-(S)-2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4c**). Eine Lsg. von 1,5 g (9,0 mmol) (–)-(S)-Phenylmilchsäure (= (–)-(S)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure) in 30 ml CH<sub>3</sub>CN wurde mit 1,01 g (9,0 mmol) **1** umgesetzt (vgl. 1.1): 2,35 g (94%) **4c**, Schmp. 154–156,5°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –56,3° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,13). IR: 3250s, 3070w, 2980w, 2940w, 1665s, 1630s, 1555s, 1500m, 1390m, 1360m, 1250m, 1120m, 1080m, 740m, 695s. <sup>1</sup>H-NMR: 7,40 (br. s, NH); 7,27 (br. s, 5 arom. H); 4,35–4,15 (m, X von ABX, PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 3,2–2,85 (AB von ABX, J(AX) = 7,5, J(BX) = 4,5, J(AB) = 13,5, PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 3,00 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,57 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 206 (26, M<sup>+</sup> – (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO), 157 (16), 114 (11), 91 (16), 77 (5), 72 (6), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (278,36): C 64,72, H 7,97, N 10,06; gef.: C 64,60, H 7,92, N 10,02.

1.4. 2-(2-Hydroxy-2,2-diphenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4d**). Eine Lsg. von 3,5 g (15,3 mmol) Benzilsäure (= 2-Hydroxy-2,2-diphenylpropionsäure) in 50 ml CH<sub>3</sub>CN wurde wie in 1.1 mit 1,75 g (15,6 mmol) **1** umgesetzt: 4,47 g (90,5%) **4d**, Schmp. 213,5–214°. IR: 3400s, 3225m, 3060w, 2990w, 1660s, 1490m, 1445w, 1390w, 1215w, 1120w, 1055w, 725m, 700s. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(D)<sub>6</sub>DMSO): 7,87 (br. s, NH); 7,65–7,05 (m, 10 arom. H); 6,27 (s, OH); 2,77 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,55 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 340 (< 1, M<sup>+</sup>), 183 (20), 157 (100), 115 (23), 114 (26), 86 (28), 77 (36), 58 (40). Anal. ber. für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (340,43): C 70,56, H 7,11, N 8,23; gef.: C 70,77, H 7,17, N 8,44.

1.5. 2-(2-Hydroxybenzamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**5a**). Eine Lsg. von 400 mg (2,9 mmol) 2-Hydroxybenzoesäure in 15 ml CH<sub>3</sub>CN wurde mit 324 mg (2,9 mmol) **1** in 3 ml CH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach Aufarbeitung wie in 1.1 und Umkristallisation aus Toluol wurden 530 mg (73,2%) **5a** vom Schmp. 156–156,5° isoliert. IR: 3370m, 3300s, 3060w, 2980m, 2920w, 1660s, 1640s, 1620s, 1595s, 1540s, 1490s, 1440m, 1390m, 1380m, 1360m, 1335m, 1310m, 1250m, 1205m, 1160w, 1120m, 770m, 760m. <sup>1</sup>H-NMR: 8,13 (br. s, NH); 7,6–6,65 (m, 5 arom. H, OH); 3,10 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,80 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 250 (3, M<sup>+</sup>), 205 (31), 178 (9), 177 (26), 162 (26), 121 (100), 120 (25), 93 (14), 92 (20), 65 (18), 58 (57). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (250,16): C 62,42, H 7,20, N 11,20; gef.: C 62,39, H 7,47, N 11,22.

1.6. 2-[2-(2-Hydroxyphenyl)acetamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (**5b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,3 mmol) 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure in 20 ml CH<sub>3</sub>CN wurde mit 370 mg (3,3 mmol) **1** in 3 ml CH<sub>3</sub>CN versetzt (s. 1.1). Nach Umkristallisation aus AcOEt wurden 741 mg **5b** vom Schmp. 170–171° erhalten. IR: 3290s, 3190m, 3060w, 3020w, 2990w, 1655s, 1615s, 1590s, 1540s, 1520w, 1460m, 1430m, 1390m, 1365w, 1350w, 1265m, 1240m, 1125w, 755m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,70 (br. s, NH); 7,2–6,7 (m, 4 arom. H, OH); 3,57 (s, PhCH<sub>2</sub>); 2,93 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,60 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 264 (3, M<sup>+</sup>), 220 (36), 134 (15), 107 (15), 106 (10), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (264,17): C 63,65, H 7,57, N 10,60; gef.: C 63,65, H 7,59, N 10,39.

1.7. 2-(2-Mercaptopropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**6**). In Analogie zu 1.1 wurden 0,60 g (5,56 mmol) Thiomilchsäure (= 2-Mercaptopropionsäure) und 0,68 g (5,56 mmol) **1** in 20 ml CH<sub>3</sub>CN umgesetzt. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan lieferte 0,97 g (76%) **6**, Schmp. 168–169°. IR: 3320m, 3280m, 3060w, 2930w, 1668m, 1640s, 1540s, 1460w, 1390m, 1120m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,93 (br. s, NH); 3,47 (q, J = 6, CH<sub>3</sub>CH(SH)); 3,07 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,62 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,43 (d, J = 6, CH<sub>3</sub>CH(SH)). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (218,32): C 49,51, H 8,17, N 12,83, S 14,69; gef.: C 49,23, H 8,17, N 12,57, S 14,40.

1.8. 2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **7**). Zu 695 mg (5 mmol) 2-Amino-2-methylpropionsäure-hydrochlorid (Aib · HCl) in 20 ml CH<sub>3</sub>CN wurden unter Rühren tropfenweise 700 mg (6,25 mmol) **1** gegeben. Nach 15 h wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert, das Lsgm. abgedampft und der Rückstand aus EtOH/Aceton/H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 969 mg (90%) **7**; Schmp. 103–104°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3340m, 3005s, 2965m, 2935m, 1675s, 1660s, 1630s, 1500s, 1460m, 1393m, 1380m, 1365m, 1120m. <sup>1</sup>H-NMR: 8,30 (br. s, NH); 3,02 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,65 (br. s, NH<sub>2</sub>); 1,57, 1,32 (2s, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 175,9, 172,8 (2s, 2 Amid-CO); 55,9, 54,7 (2s, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 37,8 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 28,9, 25,2 (2q, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). CI-MS: 216 (98, [M + 1]<sup>+</sup>), 171 (100). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (215,30): C 55,78, H 9,83, N 19,51; gef.: C 55,31, H 9,92, N 19,64.

Beim Erhitzen von **7** in N-Methylpyrrolidin auf 170° bildete sich in 40% Ausbeute 3,3,6,6-Tetramethylpiperazin-2,5-dion (**8**) [28]. Das gleiche Produkt wurde durch Erhitzen von **7** in Substanz auf 220° erhalten.

1.9. 2-[2-(Benzoyloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **9a**). Zu einer Lsg. von 15 g (14,6 mmol) 2-Amino-2-methylpropionsäure (Aib) in 100 ml 2N NaOH wurden unter Kühlen (Eisbad) und sehr gutem Rühren gleichzeitig 50 ml 4N NaOH und 51,2 g 50proz. Benzoyloxycarbonylchlorid-Lsg. in Toluol gegeben (innert 20 min) und weitere 12 h bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 50 ml Et<sub>2</sub>O versetzt, die H<sub>2</sub>O-Phase abgetrennt und unter Kühlen angesäuert. Dreimalige Extraktion der H<sub>2</sub>O-Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 21 g rohe 2-(Benzoyloxycarboxamido)-2-methylpropionsäure (Z-Aib). Die Kristallisation erfolgte bei –20° aus CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O: 18,5 g (54%) vom Schmp. 73–74°. IR: 3320s, 3070m, 2980w, 1722s, 1675s, 1550s, 1470m, 1395m, 1290s, 1250m, 1165s, 1100s, 970w, 900w, 700s, 635m. <sup>1</sup>H-NMR: 10,07 (br. s, COOH); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,55 (br. s, NH); 5,07 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,58 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 237 (< 1, M<sup>+</sup>), 148 (5), 108 (63), 107 (41), 105 (10), 91 (88), 79 (95), 78 (13), 77 (58), 65 (21), 57 (37), 44 (40). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,61; gef.: C 60,47, H 6,61, N 5,61.

Ein Gemisch von 1,2 g (5,1 mmol) Z-Aib und 0,57 g (5,1 mmol) **1** wurde wie in 1.1 umgesetzt. Nach Kristallisation aus CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O wurden 1,69 g (95%) **9a** vom Schmp. 156,5–157° erhalten. IR: 3290s, 3040w, 2990w, 2940w, 1715s, 1665s, 1625s, 1530s, 1465m, 1385m, 1260s, 1122m, 1065m, 965w, 745w, 695m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(D<sub>2</sub>)DMSO): 7,57 (br. s, 1 NH); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,37 (br. s, Urethan-NH); 5,07 (s, PhCH<sub>2</sub>); 3,02 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,57, 1,50 (2s, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS: 349 (< 1, M<sup>+</sup>), 277 (6), 192 (10), 157 (26), 148 (20), 115 (10), 114 (7), 92 (8), 91 (100), 86 (6), 84 (6), 72 (7), 58 (56). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (349,44): C 61,87, H 7,79, N 12,03; gef.: C 62,09, H 7,74, N 11,97.

1.10. 2-[N<sup>2</sup>-(Benzoyloxycarbonyl)alaninamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Ala-Aib-NMe<sub>2</sub>, **9b**). S. [5].

1.11. 2-[N<sup>2</sup>-(Benzoyloxycarbonyl)phenylalaninamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Phe-Aib-NMe<sub>2</sub>, **9c**). In Analogie zu 1.9 wurden 2,0 g (6,7 mmol) N-(Benzoyloxycarbonyl)phenylalanin und 0,75 g (6,7 mmol) **1** umgesetzt: 2,55 g (93%) **9c**; Schmp. 128,5–129°. IR: 3280m, 3070w, 3040w, 2990w, 2940w, 1722s, 1668m, 1645s, 1627s, 1530s, 1500m, 1468m, 1398m, 1255m, 1242s, 1120m, 1053m, 1039m, 755m, 702m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,4–7,05 (m, 10 arom. H); 6,95 (br. s, NH); 5,41 (br. d, J ≈ 7, Urethan-NH); 5,06 (s, PhCH<sub>2</sub>); 4,36 (q-artig, J ≈ 7, CH); 3,03 (d, J ≈ 7, PhCH<sub>2</sub>); 2,90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,47, 1,44 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 339 (4), 231 (4), 157 (22), 120

(10), 91 (100), 72 (9), 58 (85). Anal. ber. für  $C_{23}H_{29}N_3O_4$  (411,51): C 67,14, H 7,10, N 10,21; gef.: C 67,14, H 7,15, N 10,42.

1.12. 2-[ $N^2$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylalaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Boc-Phe-Aib-NMe<sub>2</sub>, **9d**). In Analogie zu 1.9 wurden 1,15 g (4,45 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylalanin und 0,5 g (4,45 mmol) **1** umgesetzt; 1,58 g (94,5%) **9d**; Schmp. 161–162°. IR: 3010<sub>m</sub>, 3060<sub>w</sub>, 3035<sub>w</sub>, 2985<sub>m</sub>, 2940<sub>m</sub>, 1708<sub>s</sub>, 1658<sub>s</sub>, 1625<sub>s</sub>, 1538<sub>m</sub>, 1515<sub>s</sub>, 1500<sub>m</sub>, 1455<sub>m</sub>, 1442<sub>m</sub>, 1395<sub>m</sub>, 1372<sub>m</sub>, 1365<sub>m</sub>, 1280<sub>m</sub>, 1260<sub>m</sub>, 1245<sub>m</sub>, 1173<sub>m</sub>, 1122<sub>m</sub>, 1020<sub>m</sub>, 708<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,2 (br. s, 5 arom. H); 6,88 (br. s, NH); 5,08 (br. d, *J* ≈ 8, Urethan-NH); 4,25 (*q*-artig, *J* ≈ 7, CH); 3,03 (*d*, *J* ≈ 7, PhCH<sub>2</sub>); 2,94 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,48 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,41 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C). MS:  $M^{+}$  nicht sichtbar, 332 (< 1), 305 (4), 164 (8), 120 (25), 91 (6), 72 (7), 58 (100), 57 (41). Anal. ber. für  $C_{20}H_{31}N_3O_4$  (377,49): C 63,64, H 8,27, N 11,13; gef.: C 63,27, H 8,51, N 11,41.

1.13. 2-[ $N^2$ -(Benzyloxycarbonyl)glycinamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Z-Gly-Aib-NMe<sub>2</sub>, **9e**). In 25 ml *i*-PrOH wurden 520 mg (2,48 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin gelöst und mit 280 mg (2,49 mmol) **1** versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. abgedampft und der Rückstand aus Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan umkristallisiert: 760 mg (95%) **9e**. IR: 3280<sub>m</sub>, 3065<sub>w</sub>, 3005<sub>w</sub>, 2975<sub>w</sub>, 2935<sub>w</sub>, 1722<sub>m</sub>, 1702<sub>m</sub>, 1670<sub>s</sub>, 1610<sub>s</sub>, 1550<sub>s</sub>, 1396<sub>w</sub>, 1273<sub>m</sub>, 1247<sub>m</sub>, 1157<sub>w</sub>, 1122<sub>w</sub>, 1044<sub>w</sub>, 734<sub>w</sub>, 710<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,47 (br. s, NH); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,02 (*t*-artig, *J* ≈ 6, NH); 5,10 (s, PhCH<sub>2</sub>); 3,83 (*d*, *J* ≈ 6, CH<sub>2</sub>); 2,98 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,53 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). Anal. ber. für  $C_{16}H_{23}N_3O_4$  (321,37): C 59,79, H 7,21, N 13,07; gef.: C 59,69, H 6,79, N 13,39.

1.14. 2-Anthranilamido-*N,N*,2-trimethylpropionamid (**10**). In 25 ml CH<sub>3</sub>CN wurden 1,0 g (7,40 mmol) Anthranilsäure und 0,83 g (7,4 mmol) **1** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub> wurden 1,62 g (88%) **10** vom Schmp. 151–151,5° erhalten. IR: 3450<sub>w</sub>, 3320<sub>m</sub>, 3050<sub>w</sub>, 2980<sub>w</sub>, 2940<sub>w</sub>, 1625<sub>s</sub>, 1585<sub>m</sub>, 1529<sub>s</sub>, 1450<sub>w</sub>, 1393<sub>w</sub>, 1307<sub>w</sub>, 1261<sub>w</sub>, 1205<sub>w</sub>, 1165<sub>w</sub>, 1120<sub>w</sub>, 752<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 8,27 (br. s, NH); 7,6–7,45 (*m*, 1 arom. H); 7,25–7,0 (*m*, 1 arom. H); 6,65–6,35 (*m*, 2 arom. H); 5,27 (br. s, NH<sub>2</sub>); 2,87 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,40 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C). MS: 249 (9,  $M^{+}$ ), 204 (12), 177 (17), 121 (8), 120 (100), 92 (22), 72 (6), 65 (17), 58 (13), 57 (12), 43 (8). Anal. ber. für  $C_{13}H_{19}N_3O_2$  (249,32): C 62,63, H 7,68, N 16,85; gef.: C 62,62, H 7,42, N 16,67.

1.15. 2-[ $N^2$ -Acetyl-2-(4-methoxybenzyl)alaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Ac-Ala(2-(*p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>))-Aib-NMe<sub>2</sub>, **12a**)<sup>10</sup>. Ein Gemisch von 100 mg (0,4 mmol) *N*-Acetyl-2-(4-methoxybenzyl)alanin (**11a**) [11] und 45 mg (0,4 mmol) **1** in 2,5 ml CH<sub>3</sub>CN wurde 3 h bei RT. gerührt, der ausgefallene Festkörper abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und aus CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert: 136 mg (94%) **12a**; Schmp. 206,5–208°. IR: 3350<sub>m</sub>, 3305<sub>s</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2990<sub>w</sub>, 2940<sub>m</sub>, 1660<sub>s</sub>, 1620<sub>s</sub>, 1510<sub>s</sub>, 1460<sub>m</sub>, 1390<sub>m</sub>, 1370<sub>m</sub>, 1280<sub>m</sub>, 1250<sub>s</sub>, 1210<sub>m</sub>, 1180<sub>m</sub>, 1115<sub>m</sub>, 1035<sub>m</sub>, 850<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 7,87, 7,50 (2 br. s, 2NH); 7,1–6,75 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 3,73 (s, CH<sub>3</sub>O); 3,17–2,97 (*q*-artig, PhCH<sub>2</sub>); 2,90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,85 (s, CH<sub>3</sub>CO); 1,37 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,20 (s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(D)<sub>6</sub>DMSO): 172,6, 172,2, 169,7 (3s, 3 Amid-CO); 157,9, 131,4, 129,1, 113,6 (6 arom. C); 59,7, 54,9 (2s, 2C(α)); 56,1 (*q*, CH<sub>3</sub>O); 37,9 (*t*, ArCH<sub>2</sub>); 37,4 (*q*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 25,4, 25,3 (2*q*, 2CH<sub>3</sub>); 23,3 (*q*, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO). MS: 363 (1,  $M^{+}$ ), 304 (6), 258 (22), 175 (27), 164 (37), 148 (13), 127 (20), 121 (100), 91 (10), 77 (11), 58 (38), 43 (40), 42 (29). Anal. ber. für  $C_{19}H_{29}N_3O_4$  (363,46): C 62,78, H 8,04, N 11,56; gef.: C 62,53, H 7,80, N 11,66.

1.16. 2-[ $N^2$ -Acetyl-2-(*tert*-butyl)alaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Ac-Ala(2-(*t*-Bu))-Aib-NMe<sub>2</sub>, **12b**)<sup>10</sup>. Ein Gemisch von 200 mg (1,1 mmol) *N*-Acetyl-2-(*tert*-butyl)alanin (**11b**) [11] und 120 mg (1,1 mmol) **1** in 10 ml CH<sub>3</sub>CN wurde 5 d bei RT. gerührt. Dann wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt. Aus der org. Phase kristallisierten bei 0° 152 mg (46%) **12b**; Schmp. > 300°. IR: 3370<sub>s</sub>, 3340<sub>s</sub>, 2990<sub>m</sub>, 2985<sub>m</sub>, 2940<sub>m</sub>, 1680<sub>s</sub>, 1650<sub>s</sub>, 1630<sub>s</sub>, 1520<sub>s</sub>, 1395<sub>m</sub>, 1380<sub>m</sub>, 1365<sub>m</sub>, 1280<sub>m</sub>, 1200<sub>w</sub>, 1165<sub>m</sub>, 1120<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,60, 6,27 (2 br. s, 2NH); 2,97 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,91 (s, CH<sub>3</sub>CO); 1,57 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,52 (s, CH<sub>3</sub>); 0,93 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C). MS: 299 (1,  $M^{+}$ ), 242 (6), 160 (8), 157 (13), 142 (65), 127 (12), 100 (100), 86 (20), 72 (12), 44 (17), 43 (20), 42 (15).

**2. Selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe.** – 2.1. 2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionsäure **13a**. Durch eine Suspension von 1 g (3,78 mmol) **4b** in 15 ml CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 4:1 wurde während 30 min ein kräftiger Strom HCl-Gas geleitet, so dass sich die Lsg. zum Sieden erhitzte. Darauf wurde CH<sub>3</sub>CN abdestilliert und der Rückstand mit 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Das bei 0° auskristallisierte Material wurde abfiltriert und i. HV. getrocknet: 861 mg (96%) **13a**; Schmp. 102–103°. IR: 3320<sub>s</sub>, 3040<sub>w</sub>, 3000<sub>m</sub>, 1740<sub>s</sub>, 1655<sub>s</sub>, 1535<sub>s</sub>, 1470<sub>w</sub>, 1455<sub>w</sub>, 1365<sub>w</sub>, 1300<sub>w</sub>, 1260<sub>w</sub>, 1210<sub>m</sub>, 1170<sub>s</sub>, 1050<sub>m</sub>, 900<sub>w</sub>, 775<sub>w</sub>, 700<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>Aceton): 7,72 (br. s, 1NH); 7,55–7,15 (*m*, 5 arom. H); 7,0–6,35 (br. s, COOH, PhCH(OH)); 4,97 (s, PhCH(OH)); 1,52 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 237 (< 1,  $M^{+}$ ), 130 (5), 118 (16), 108 (80), 107 (100), 106 (20), 105 (50), 79 (71), 77 (66), 70 (22), 58 (58), 51 (24). Anal. ber. für  $C_{12}H_{15}NO_4$  (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,90; gef.: C 60,48, H 6,36, N 5,97.

2.2. 2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methylpropionsäure (**13b**). In Analogie zu 2.1 wurden 2,0 g (7,19 mmol) **4c** in 25 ml CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 3:1 hydrolysiert. Kristallisation aus EtOH/H<sub>2</sub>O bei –20° lieferte 1,70 g (94%)

<sup>10)</sup> Dieser Versuch wurde der Dissertation von F. Stierli entnommen [11].

**13b**; Schmp. 155,5–156,5<sup>11</sup>). IR: 3450 $m$ , 3360 $m$ , 3320 $m$ , 3180 $m$ , 3030 $m$ , 2980 $w$ , 2940 $w$ , 1735 $s$ , 1690 $s$ , 1625 $s$ , 1540 $s$ , 1460 $s$ , 1330 $w$ , 1185 $m$ , 1100 $m$ , 980 $w$ , 735 $w$ , 700 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>Aceton): 7,55 (br.  $s$ , NH); 7,23 ( $s$ , 5 arom. H); 4,72 (br.  $s$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 4,35–4,15 ( $m$ ,  $X$  von  $ABX$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 3,12, 2,80 ( $AB$  von  $ABX$ ,  $J(AX) = 8,5$ ,  $J(BX) = 4,5$ ,  $J(AB) = 13,5$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 1,52, 1,48 (2 $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 251 (< 1,  $M^+$ ), 189 (31), 160 (5), 132 (14), 131 (40), 121 (9), 114 (14), 92 (12), 91 (50), 88 (14), 87 (18), 77 (13), 65 (12), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (251,29): C 62,14, H 6,82, N 5,57; gef.: C 61,92, H 6,84, N 5,35.

2.3. 2-(2-Hydroxy-2-diphenylacetamido)-2-methylpropionsäure (**13c**). In Analogie zu 2.1 wurden 3,0 g (8,81 mmol) **4d** in 50 ml CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 3:1 hydrolysiert; 2,65 g (96%) **13c**; Schmp.-Bereich 163–169°. IR: 3370 $s$ , 3055 $w$ , 3010 $w$ , 3000 $w$ , 2970 $w$ , 1710 $s$ , 1665 $s$ , 1520 $s$ , 1492 $w$ , 1447 $w$ , 1302 $m$ , 1223 $w$ , 1180 $m$ , 1088 $w$ , 1065 $w$ , 1030 $w$ , 948 $w$ , 830 $w$ , 748 $w$ , 700 $s$ . <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(D)<sub>6</sub>DMSO): 7,93 (br.  $s$ , NH); 7,55–7,05 ( $m$ , 10 arom. H); 6,47 (br.  $s$ , Ph<sub>2</sub>COH); 1,53 ( $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 313 (< 1,  $M^+$ ), 184 (23), 183 (93), 165 (12), 105 (100), 77 (54), 51 (13), 42 (9). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (313,36): C 68,99, H 6,11, N 4,47; gef.: C 68,69, H 5,85, N 4,75.

2.4. 2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methyl(thiopropionsäure)-S-phenylester (**14**). Eine Suspension von 600 mg (2,16 mmol) **4c** in 30 ml CH<sub>3</sub>CN und 2 ml frisch dest. PhSH wurde auf 70° erwärmt. Dann wurde während 5 min getrocknetes HCl-Gas durch die Lsg. geleitet und wie in 2.1 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde an SiO<sub>2</sub> und Et<sub>2</sub>O/Pentan 2:1 chromatographiert und aus Et<sub>2</sub>O kristallisiert: 620 mg (83%) **14**; Schmp. 133–133,5<sup>12</sup>). IR: 3370 $s$ , 3050 $w$ , 2980 $w$ , 2940 $w$ , 1700 $s$ , 1660 $s$ , 1520 $s$ , 1465 $w$ , 1440 $m$ , 1380 $w$ , 1290 $w$ , 1095 $m$ , 960 $m$ , 855 $w$ , 830 $w$ , 750 $m$ , 700 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR: 7,41 ( $s$ , 5 arom. H); 7,30 ( $s$ , 5 arom. H); 6,98 (br.  $s$ , NH); 4,4–4,15 ( $m$ ,  $X$  von  $ABX$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 3,22, 2,90 ( $AB$  von  $ABX$ ,  $J(AX) = 9$ ,  $J(BX) = 4$ ,  $J(AB) = 13,5$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 2,85 ( $d$ ,  $J = 4,5$ , PhCH<sub>2</sub>CH(OH)); 1,53 ( $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 343 (< 1,  $M^+$ ), 234 (13), 206 (17), 131 (9), 110 (44), 109 (15), 103 (14), 92 (12), 91 (75), 84 (12), 77 (16), 66 (21), 65 (21), 58 (100), 51 (12), 42 (14). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (343,45): C 66,45, H 6,16, N 4,08, S 9,34; gef.: C 66,67, H 6,34, N 4,00, S 9,18.

2.5. 2-Benzamido-2-methylpropionsäure (**3a**). Eine Lsg. von 200 mg (0,85 mmol) 2-Benzamido-N,N,2-trimethylpropionamid (**2a**) [4] in 15 ml 2N HCl wurde 3 h bei 80° gerührt, dann 3× mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und aus CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert: 150 mg (85%) **3a**, Schmp. 200,5–201,5°. IR: 3360 $s$ , 3060 $m$ , 3000 $m$ , 2940 $m$ , 2680 $m$ , 2560 $w$ , 1710 $s$ , 1630 $s$ , 1580 $m$ , 1540 $s$ , 1490 $m$ , 1470 $m$ , 1420 $w$ , 1385 $m$ , 1330 $m$ , 1320 $m$ , 1290 $m$ , 1220 $m$ , 1175 $m$ , 940 $m$ , 870 $w$ , 715 $m$ , 690 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 8,35 (br.  $s$ , NH); 8,0–7,65 ( $m$ , 2 arom. H); 7,6–7,25 ( $m$ , 3 arom. H); 1,48 ( $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 207 (1,  $M^+$ ), 162 (16), 105 (100), 77 (53), 51 (26), 42 (19). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (207,23): C 63,76, H 6,32, N 6,76; gef.: C 63,63, H 6,28, N 6,80.

2.6. 2-Benzamido-2-methylpropionsäure-ethylester (**16a**). Durch eine Lsg. von 500 mg (2,14 mmol) **2a** in 15 ml EtOH wurde während 2 min HCl-Gas geleitet, wobei sich die Lsg. auf ca. 50° erwärmte. Dann wurde 10 min bei 50° gerührt, zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 20 ml H<sub>2</sub>O versetzt, 3× mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und aus Toluol umkristallisiert: 485 mg (96,5%) **16a** vom Schmp. 121–121,5°. IR: 3260 $s$ , 3065 $m$ , 2980 $m$ , 2940 $w$ , 1735 $s$ , 1630 $s$ , 1600 $m$ , 1545 $s$ , 1460 $w$ , 1385 $m$ , 1330 $m$ , 1270 $m$ , 1220 $w$ , 1175 $m$ , 1155 $s$ , 1030 $w$ , 940 $w$ , 725 $w$ , 700 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR: 7,85–7,55 ( $m$ , 2 arom. H); 7,5–7,25 ( $m$ , 3 arom. H); 6,87 (br.  $s$ , NH); 4,22 ( $q$ ,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1,70 ( $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,27 ( $t$ ,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). MS: 235 (1,5,  $M^+$ ), 190 (1), 163 (9), 162 (73), 106 (11), 105 (100), 77 (40), 51 (11). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (235,29): C 66,36, H 7,28, N 5,95; gef.: C 66,24, H 7,11, N 6,05.

2.7. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15a**). Durch eine Suspension von 400 mg (2,18 mmol) **2a** in abs. Toluol wurde 1 h lang bei 80° trockenes HCl-Gas geleitet. Dann wurde abgekühlt und über SiO<sub>2</sub> filtriert: 291 mg (90%) **15a**; Schmp. 30–32° [23]. <sup>13</sup>C-NMR: 180,9 (C(5)); 159,4 (C(2)); 132,4, 128,6, 127,7, 125,9 (6 arom. C); 65,9 (C(4)); 24,8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (189,22): C 69,83, H 5,86, N 7,40; gef.: C 70,11, H 6,10, N 7,21.

Durch eine Lsg. von 100 mg (0,53 mmol) **15a** in 10 ml EtOH wurde 2 min lang HCl-Gas geleitet und nach weiteren 10 min zur Trockene eingedampft. Die Aufarbeitung wie in 2.6 lieferte 105 mg (84,5%) **16a** vom Schmp. 121–121,5°.

2.8. 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15b**). Wie in 2.7 beschrieben, wurden 300 mg (1,46 mmol) **5a** cyclisiert. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan lieferte 210 mg (85%) **15b**; Schmp. 63,5–66,5°. IR: 3380 $w$ , 2980 $w$ , 2940 $w$ , 1830 $s$ , 1815 $s$ , 1640 $s$ , 1615 $m$ , 1570 $w$ , 1480 $m$ , 1335 $m$ , 1305 $m$ , 1250 $s$ , 1225 $m$ , 1205 $m$ , 1160 $w$ , 1090 $w$ , 1010 $s$ , 975 $m$ , 915 $m$ , 760 $s$ , 725 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR: 11,00 (br.  $s$ , OH); 7,8–6,75 ( $m$ , 4 arom. H); 1,55 ( $s$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 178,7 (C(5)); 161,8 (C(2)); 160,2, 134,6, 128,4, 119,4, 117,4, 108,9 (6 arom. C); 64,7 (C(4)); 25,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 205 (18,  $M^+$ ), 177 (20), 162 (19), 122 (8), 121 (100), 120 (32), 93 (12), 92 (27), 65 (21), 57 (33), 39 (27). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (205,22): C 64,38, H 5,40, N 6,83; gef.: C 64,43, H 5,52, N 7,13.

<sup>11</sup>) Der für **13b** gemessene  $[\alpha]_D$ -Wert von +0,88° ( $c = 0,81$ , CHCl<sub>3</sub>) zeigt, dass weitgehende Racemisierung erfolgt ist.

<sup>12</sup>) Der für **14** gemessene  $[\alpha]_D$ -Wert von –5,0° ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>) legt nahe, dass weitgehende Racemisierung erfolgt ist.

2.9. 2-[Hydroxy(diphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15c**). Durch eine Suspension von 400 mg (1,18 mmol) **4d** in 30 ml abs. Toluol wurde bei 80° 5 min lang ein kräftiger Strom HCl-Gas geleitet. Dann wurde bei RT. 1 h N<sub>2</sub> durch das Gemisch geblasen, um gelöstes HCl zu verdrängen, und darauf Toluol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 25 ml THF versetzt, 1 h gerührt, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH · HCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Pentan lieferte 314 mg (90%) **15c**; Schmp. 110,5–112,0°. IR: 3340<sub>m</sub>, 3060<sub>w</sub>, 2980<sub>w</sub>, 1820<sub>s</sub>, 1665<sub>s</sub>, 1490<sub>w</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1355<sub>w</sub>, 1230<sub>w</sub>, 1190<sub>w</sub>, 1170<sub>m</sub>, 1070<sub>w</sub>, 1040<sub>m</sub>, 960<sub>s</sub>, 950<sub>m</sub>, 915<sub>s</sub>, 770<sub>m</sub>, 760<sub>m</sub>, 710<sub>m</sub>, 700<sub>s</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,55–7,15 (m, 10 arom. H); 4,25 (br. s, Ph<sub>2</sub>C(OH)); 1,40 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 180,0 (s, C(5)); 165,8 (s, C(2)); 141,1, 128,6, 128,4, 128,3 (arom. C); 77,5 (s, Ph<sub>2</sub>C); 65,4 (s, C(4)); 24,5 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 295 (10, M<sup>+</sup>), 267 (7), 210 (9), 183 (31), 182 (14), 165 (6), 134 (5), 106 (8), 105 (100), 77 (60), 51 (18). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (295,34): C 73,20, H 5,80, N 4,74; gef.: C 73,23, H 5,56, N 4,95.

3. Synthese von Aib-Oligopeptiden. – 3.1. N,N,2-Trimethyl-2-(2-phenylacetamido)propionamid (**2b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,67 mmol) Phenyllessigsäure in 15 ml CH<sub>3</sub>CN wurde mit 415 mg (3,71 mmol) **1** in 3 ml CH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach 12 h wurde das Produkt abgentscht und aus Toluol umkristallisiert: 790 mg (86,3%) **2b** vom Schmp. 135,5–136,5°. IR: 3375<sub>s</sub>, 3070<sub>w</sub>, 2980<sub>w</sub>, 2930<sub>w</sub>, 1645<sub>s</sub>, 1635<sub>s</sub>, 1550<sub>s</sub>, 1495<sub>w</sub>, 1420<sub>w</sub>, 1385<sub>m</sub>, 1365<sub>m</sub>, 1270<sub>w</sub>, 1210<sub>w</sub>, 1130<sub>m</sub>, 720<sub>w</sub>, 700<sub>m</sub>, 600<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 6,85 (br. s, NH); 3,53 (s, PhCH<sub>2</sub>); 2,98 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,58 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 249 (1), 248 (1, M<sup>+</sup>), 204 (9), 176 (59), 157 (36), 114 (23), 91 (34), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (248,32): C 67,71, H 8,12, N 11,28; gef.: C 67,84, H 8,08, N 11,63.

3.2. 2-Methyl-2-(2-phenylacetamido)propionsäure (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib, **3b**). In Analogie zu 2.1 wurden 2,1 g (8,46 mmol) **2b** hydrolysiert. Umkristallisation aus EtOH/H<sub>2</sub>O lieferte 1,8 g (97%) **3b**; Schmp. 190,5–191°. IR: 3380<sub>s</sub>, 3060<sub>m</sub>, 3000<sub>w</sub>, 2940<sub>w</sub>, 1725<sub>s</sub>, 1615<sub>s</sub>, 1600<sub>s</sub>, 1540<sub>s</sub>, 1340<sub>w</sub>, 1265<sub>m</sub>, 1160<sub>s</sub>, 760<sub>m</sub>, 733<sub>m</sub>, 728<sub>m</sub>, 700<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 11,80 (br. s, COOH); 8,20 (br. s, NH); 7,23 (s, 5 arom. H); 3,38 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,32 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 221 (2, M<sup>+</sup>), 177 (8), 102 (15), 92 (100), 91 (70), 87 (16), 65 (20), 59 (12), 58 (54), 42 (14). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (221,26): C 65,14, H 6,83, N 6,33; gef.: C 65,15, H 6,52, N 6,32.

3.3. 2-Methyl-2-(2-phenylacetamido)propionsäure-methylester (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-OMe, **16b**). Durch eine Lsg. von 160 mg (0,65 mmol) **2b** in 10 ml MeOH wurde analog zu 2.6 während 2 min HCl-Gas geleitet. Nach Umkristallisation aus Toluol wurden 145 mg (95,6%) **16b** vom Schmp. 102–103,5 erhalten. IR: 3270<sub>s</sub>, 3060<sub>m</sub>, 3015<sub>w</sub>, 2990<sub>w</sub>, 1740<sub>s</sub>, 1735<sub>s</sub>, 1660<sub>m</sub>, 1640<sub>s</sub>, 1550<sub>s</sub>, 1495<sub>w</sub>, 1470<sub>w</sub>, 1450<sub>w</sub>, 1385<sub>w</sub>, 1360<sub>m</sub>, 1280<sub>m</sub>, 1250<sub>m</sub>, 1195<sub>m</sub>, 1155<sub>m</sub>, 1145<sub>s</sub>, 1020<sub>w</sub>, 980<sub>w</sub>, 960<sub>w</sub>, 755<sub>w</sub>, 720<sub>m</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 6,03 (br. s, NH); 3,70 (s, CH<sub>3</sub>O); 3,53 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,50 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 235 (< 1, M<sup>+</sup>), 176 (61), 145 (20), 116 (61), 91 (91), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (235,28): C 66,36, H 7,28, N 5,95; gef.: C 66,34, H 7,42, N 6,17.

3.4. N,N,2-Trimethyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamid (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **17**). Analog zu 3.1 wurden 1,5 g (6,78 mmol) **3b** mit 0,80 g (7,1 mmol) **1** umgesetzt; nach Umkristallisation aus CH<sub>3</sub>CN wurden 1,98 g (86%) **17** vom Schmp. 177–178° erhalten. IR: 3320<sub>s</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2990<sub>w</sub>, 2940<sub>w</sub>, 1670<sub>s</sub>, 1625<sub>s</sub>, 1530<sub>s</sub>, 1496<sub>m</sub>, 1395<sub>m</sub>, 1365<sub>w</sub>, 1210<sub>w</sub>, 1122<sub>m</sub>, 730<sub>w</sub>, 698<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,73 (br. s, 1 NH); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,17 (br. s, 1 NH); 3,53 (s, PhCH<sub>2</sub>); 3,03 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,57, 1,50 (2s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 177 (11), 176 (19), 169 (13), 157 (14), 118 (5), 115 (8), 92 (23), 91 (51), 86 (10), 84 (12), 72 (12), 65 (7), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (333,44): C 64,84, H 8,16, N 12,60; gef.: C 65,14, H 8,33, N 12,71.

3.5. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionsäure (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib, **18**). Die Hydrolyse von 1,5 g (4,50 mmol) **17** in Analogie zu 2.1 ergab nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O/EtOH 1,28 g (93%) **18** vom Schmp. 198,5–200°. IR: 3365<sub>m</sub>, 3310<sub>s</sub>, 2990<sub>m</sub>, 2940<sub>w</sub>, 1715<sub>s</sub>, 1662<sub>s</sub>, 1635<sub>s</sub>, 1512<sub>s</sub>, 1388<sub>w</sub>, 1225<sub>w</sub>, 1168<sub>m</sub>, 730<sub>w</sub>, 698<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 8,03 (br. s, 1 NH); 7,35–7,1 (s, 5 arom. H, 1 NH); 3,43 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,33, 1,24 (2s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 306 (< 1, M<sup>+</sup>), 177 (8), 176 (23), 92 (6), 91 (18), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (306,37): C 63,73, H 7,24, N 9,14; gef.: C 63,87, H 7,05, N 9,41.

3.6. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionsäure-methylester (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib-OMe, **20**). Durch eine Lsg. von 1,5 g (4,50 mmol) **17** in 30 ml MeOH wurde analog zu 2.6 während 1 min HCl-Gas geleitet. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O lieferte 1,34 g (93%) **20** vom Schmp. 142–144°. IR: 3398<sub>m</sub>, 3310<sub>m</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2990<sub>w</sub>, 2945<sub>w</sub>, 1730<sub>s</sub>, 1668<sub>s</sub>, 1660<sub>s</sub>, 1530<sub>m</sub>, 1470<sub>w</sub>, 1390<sub>w</sub>, 1190<sub>w</sub>, 1155<sub>m</sub>, 730<sub>w</sub>, 697<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 7,10, 5,97 (2 br. s, 2 NH); 3,71 (s, CH<sub>3</sub>O); 3,53 (s, PhCH<sub>2</sub>); 3,50, 3,48 (2s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR ((D)<sub>6</sub>DMSO): 174,5, 173,5, 169,9 (3s, 2 Amid-CO, 1 Ester-CO); 136,5, 129,0, 128,2, 126,3 (6 arom. C); 55,8, 55,0 (2s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 51,7 (q, CH<sub>3</sub>O); 42,5 (t, PhCH<sub>2</sub>); 24,7, 24,6 (2q, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 177 (12), 176 (23), 91 (21), 65 (5), 58 (100), 41 (6). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (320,40): C 63,70, H 7,55, N 8,74; gef.: C 64,02, H 7,32, N 8,70.

3.7. N,N,2-Trimethyl-2-{2-methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamido}propionamid (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **19**). Analog zu 3.1 wurden 550 mg (1,80 mmol) **18** und 202 mg (1,80 mmol) **1** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O wurden 663 mg (88%) **19** vom Schmp. 229,5–230° erhalten.

IR: 3280s, 3060w, 2980w, 2930w, 1688s, 1655s, 1550s, 1520m, 1500m, 1450w, 1380m, 1360m, 1206w, 1168w, 1115w, 718w, 698m. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>)DMSO): 8,40 (br. s, 1 NH); 7,55–7,15 (m, 5 arom. H, 1 NH); 6,80 (br. s, 1 NH); 3,57 (s, PhCH<sub>2</sub>); 2,87 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,40, 1,27, 1,20 (3s, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 346 (11), 289 (32), 204 (23), 177 (24), 176 (81), 169 (10), 155 (16), 127 (13), 92 (17), 91 (58), 84 (15), 69 (10), 59 (22), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (418,54): C 63,13, H 8,19, N 13,39; gef.: C 63,21, H 8,32, N 13,66.

3.8. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamido]propionsäure-methylester (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib-OME, **21**). Analog zu 2.6 wurden 250 mg (0,6 mmol) **19** in 5 ml MeOH umgesetzt und das Produkt aus CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert: 233 mg (96%) **21** vom Schmp. 152–152,5°. IR: 3395m, 3355m, 3325s, 2982w, 2940w, 1724s, 1685s, 1650s, 1530m, 1460w, 1440w, 1385m, 1310m, 1275w, 1222w, 1200m, 1168s, 730m, 700w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,32 (s, 5 arom. H); 7,20 (br. s, 1 NH); 6,15 (br. s, 2 NH); 3,69 (s, CH<sub>3</sub>O); 3,55 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,47, 1,44, 1,36 (s, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 175,4, 173,7, 172,9, 172,2 (4s, 3 Amid-CO, 1 Ester-CO); 135,4, 129,1, 128,9, 127,2 (6 arom. C); 57,0, 56,3, 55,8 (3s, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 52,0 (q, CH<sub>3</sub>O); 43,5 (t, PhCH<sub>2</sub>); 25,2, 25,0, 24,8 (3q, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 289 (5), 262 (6), 261 (17), 204 (14), 177 (14), 176 (33), 118 (6), 91 (33), 84 (8), 69 (6), 59 (18), 58 (100), 42 (16). Anal. ber. für C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (405,50): C 62,20, H 7,71, N 10,36; gef.: C 62,46, H 7,47, N 10,32.

3.9. N-Isopropyl-2-methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamid (PhCH<sub>2</sub>CO-Aib-Aib-NH(i-Pr), **22**). Ein Gemisch von 500 mg (1,63 mmol) **18**, 403 mg (1,95 mmol) DCC und 145 mg (2,5 mmol) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub> wurde in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 h bei RT. gerührt, der gebildete Harnstoff abfiltriert und das Filtrat 2× mit je 20 ml 2N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt. Nach Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O wurden 480 mg (84,5%) **22** vom Schmp. 156,5–160° erhalten. IR: 3435w, 3325m, 3270m, 3065w, 2990w, 2930w, 1696s, 1665m, 1640s, 1543m, 1530m, 1496m, 1380m, 1195w, 740w, 705w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,32 (s, 5 arom. H); 6,75 (br. d, J = 7,5, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH); 6,15, 6,03 (2 br. s, 2 NH); 3,98 (sept., J = 7,5, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH); 3,53 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,43, 1,33 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,10 (d, J = 7,5, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH). MS: 348 (1), 347 (< 1, M<sup>+</sup>), 262 (11), 261 (28), 204 (25), 177 (23), 176 (59), 129 (12), 127 (21), 92 (19), 91 (94), 86 (7), 84 (15), 70 (13), 69 (10), 65 (17), 60 (43), 59 (30), 58 (100), 57 (10), 42 (42). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (347,46): C 65,68, H 8,41, N 12,09; gef.: C 65,41, H 8,43, N 12,38.

Eine Lsg. von 350 mg (1,0 mmol) **22** in 10 ml mit HCl ges. MeOH wurde im Bombenrohr 45 min auf 80° erhitzt. Übliche Aufarbeitung lieferte neben 50% **22** je 25% **16b** und **20**.

3.10. 2-[2-(2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **23**). In Analogie zu 2.1 wurden 1,40 g (4,01 mmol) **9a** hydrolysiert: 1,24 g (96%) 2-[2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (Z-Aib-Aib, **27**) vom Schmp. 158,5–160,5°. IR: 3430m, 3300s, 1720s, 1705s, 1652s, 1530s, 1255s, 1230m, 1080s, 745m, 695m. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): 7,46 (br. s, 1 NH); 7,36 (s, 5 arom. H); 7,26 (br. s, 1 NH); 5,02 (s, Urethan-NH, PhCH<sub>2</sub>); 1,33 (2s, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 322 (< 1, M<sup>+</sup>), 192 (26), 169 (5), 148 (25), 108 (6), 107 (6), 102 (7), 92 (10), 91 (100), 79 (7), 65 (5), 58 (31), 42 (8). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (322,37): C 59,61, H 6,88, N 8,69; gef.: C 59,88, H 6,99, N 8,91.

Analog zu 3.1 wurden 800 mg (2,49 mmol) **27** und 278 mg (2,49 mmol) **1** in 20 ml CH<sub>3</sub>CN umgesetzt. Kristallisation aus CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O lieferte 1,0 g (93%) **23** vom Schmp. 171,5–172,5°. IR: 3275s, 3060w, 2980w, 2930w, 1705s, 1680s, 1660s, 1620s, 1540s, 1520m, 1450w, 1382m, 1360m, 1270m, 1095m, 735m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,33 (s, 5 arom. H, 1 NH); 6,33 (br. s, 1 NH); 5,43 (br. s, Urethan-NH); 5,08 (s, PhCH<sub>2</sub>); 2,98 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,47, 1,40 (2s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 305 (7), 169 (8), 157 (7), 155 (7), 148 (9), 92 (5), 91 (57), 58 (100), 42 (12). Anal. ber. für C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (434,54): C 60,81, H 7,89, N 12,89; gef.: C 61,12, H 7,89, N 13,04.

3.11. 2-[2-(2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **24**). Analog zu 2.1 wurden 1,4 g (3,2 mmol) **23** hydrolysiert: 1,2 g (92%) 2-[2-(2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (Z-Aib-Aib-Aib) vom Schmp. 195–195,5°. IR: 3420m, 3360s, 3290m, 3040w, 2990m, 1735s, 1710s, 1680s, 1645s, 1510s, 1450m, 1385m, 1310s, 1260s, 1220m, 1170m, 1090s, 745m, 700w. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): 7,60 (br. s, 2 NH); 7,45–7,3 (m, 5 arom. H, Urethan-NH); 5,06 (s, PhCH<sub>2</sub>); 1,29 (s, 3 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 277 (7), 192 (7), 169 (15), 148 (15), 127 (7), 108 (8), 107 (7), 92 (7), 91 (83), 84 (8), 79 (9), 77 (5), 59 (5), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (407,47): C 58,96, H 7,13, N 10,31; gef.: C 58,82, H 7,10, N 10,57.

Analog zu 3.1 wurden 1,0 g (2,45 mmol) Z-Aib-Aib-Aib und 0,28 g (2,5 mmol) **1** umgesetzt. Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN lieferte 1,18 g (93%) **24** vom Schmp. 220–221°. IR: 3300s, 3040w, 2980w, 2940w, 1700s, 1680s, 1655s, 1620s, 1530s, 1450w, 1380m, 1360w, 1270s, 1220w, 1170w, 1085m, 695w. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): 8,18, 7,82, 7,45, (3 br. s, 3 NH); 7,36 (s, 5 arom. H); 7,14 (br. s, Urethan-NH); 5,08 (s, PhCH<sub>2</sub>); 2,98 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,33, 1,25, 1,24 (3s, 4 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 519 (< 1, M<sup>+</sup>), 277 (6), 169 (14), 148 (10), 108 (5), 107 (5), 92 (5), 91 (52), 84 (7), 79 (6), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (519,64): C 60,10, H 7,95, N 13,48; gef.: C 60,29, H 7,93, N 13,78.

3.12. 2-[2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Aib-Aib-Aib-NMe<sub>2</sub>, **25**). Eine Lsg. von 1 g (1,92 mmol) **24** in 20 ml abs. EtOH wurde mit

250 mg Pd/C und ca. 1 ml AcOH versetzt und 2 h im offenen Gefäss hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. basisch gestellt und 3× mit je 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Abdampfen des Lsgm. und Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O ergaben 660 mg (89%) **25** vom Schmp. 188–188,5°. IR: 3480*m*, 3380*m*, 3340*m*, 3320*s*, 2980*w*, 2940*w*, 1670*s*, 1660*s*, 1620*s*, 1540*s*, 1360*w*, 1220*w*, 1120*w*. <sup>1</sup>H-NMR: 8,20, 7,62, 6,32 (3 br. s, 3 NH); 3,02 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,75 (br. s, NH<sub>2</sub>); 1,52, 1,47, 1,40, 1,35 (4s, 4 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 256 (9), 240 (5), 171 (10), 155 (6), 143 (5), 127 (5), 58 (100), 42 (5). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (385,51): C 56,08, H 9,15, N 18,17; gef.: C 55,89, H 9,28, N 17,93.

3.13. 2-{2-[2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure-methylester (Aib-Aib-Aib-Aib-OMe, **26**). Analog zu **2.6** wurden 400 mg (1,04 mmol) **25** in 10 ml MeOH mit HCl-Gas behandelt. Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O ergab 368 mg (95%) **26** vom Schmp. 141,5–142,5°. IR: 3410*m*, 3360*m*, 3300*m*, 2980*w*, 2940*w*, 1732*s*, 1690*s*, 1650*s*, 1540*m*, 1520*m*, 1385*w*, 1310*m*, 1275*w*, 1230*w*, 1155*m*. <sup>1</sup>H-NMR: 8,17, 7,47, 6,40 (3 br. s, 3 NH); 3,67 (s, CH<sub>3</sub>O); 1,82 (br. s, NH<sub>2</sub>); 1,50, 1,47, 1,43, 1,35 (4s, 4 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: M<sup>+</sup> nicht sichtbar, 272 (17), 256 (8), 228 (14), 187 (16), 171 (41), 155 (32), 143 (49), 127 (41), 118 (20), 84 (16), 58 (100), 42 (60).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 482.
- [2] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1921.
- [3] H. Heimgartner, *Israel J. Chem.*, im Druck.
- [4] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3737.
- [5] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 526.
- [6] D. Obrecht, B. Scholl, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 465.
- [7] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191.
- [8] D. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1825.
- [9] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 374.
- [10] F. Stierli, D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1984**, *38*, 432.
- [11] F. Stierli, Dissertation Universität Zürich, 1986.
- [12] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, *36*, 78.
- [13] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [14] D. Obrecht, Dissertation Universität Zürich, 1983.
- [15] M. Bodanszky, in 'The Peptides', Eds. E. Gross und J. Meienhofer, Academic Press, London, 1979, S. 143; M. Bodanszky, 'Principles of Peptide Synthesis', Springer, Berlin, 1984.
- [16] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* **1960**, *11*, 39; D. S. Jones, G. W. Kenner, J. Preston, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6227; T. M. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6127.
- [17] R. B. Merryfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [18] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
- [19] P. Cordopatis, D. Gatos, D. Theodoropoulos, J. Mizrahi, D. Regoli, E. Escher, in 'Peptides 1984, Proceedings of the 18<sup>th</sup> European Peptide Symposium', Ed. U. Ragnarsson, Almqvist & Wiksell Int., Stockholm, 1984, S. 349.
- [20] G. W. Anderson, J. Blodinger, A. D. Welcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5309.
- [21] P. Hoet, Dissertation Université Catholique de Louvain, 1975.
- [22] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2270.
- [23] H. Heimgartner, *Israel J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [24] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J. P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2013.
- [25] B. Hostettler, J. P. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 298 und dort zit. Lit.
- [26] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [27] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.
- [28] R. Nagaraj, P. Balaram, *Heterocycles* **1977**, *7*, 885; S. M. McElvain, E. H. Pryde, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 326; R. A. Jacobson, *ibid.* **1946**, *68*, 2628.
- [29] N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2149.