

41. Selektive Amidspaltung bei Peptiden mit α,α -disubstituierten α -Aminosäuren

von Peter Wipf¹⁾ und Heinz Heimgartner*

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

(16. I. 87)

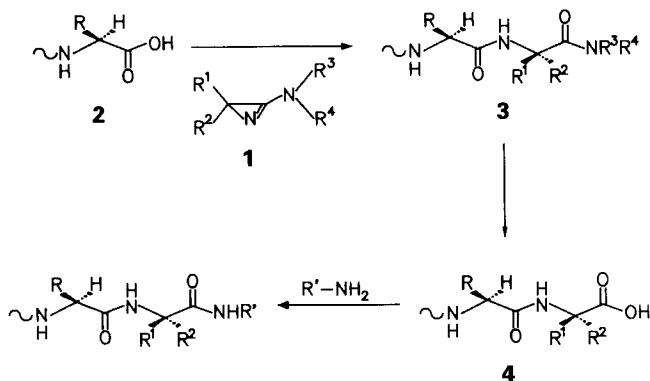
Selective Amide Cleavage in Peptides Containing α,α -Disubstituted α -Amino Acids

A new synthesis of dipeptides with terminal α,α -disubstituted α -amino acids, using 2,2-disubstituted 3-amino-2*H*-azirines **1** as amino-acid equivalents, is demonstrated. The reaction of **1** with *N*-protected amino acids leads to the corresponding dipeptide amides in excellent yield. It is shown that the previously described selective hydrolysis (HCl, toluene, 80°, or HCl, MeCN/H₂O, 80°) of the terminal amide group results in an extensive epimerization of the second last amino acid. An acid-catalyzed enolization in the intermediate oxazole-5(4*H*)-ones is responsible for this loss of configurational integrity. In the present paper, a selective hydrolysis of the terminal amide group under very mild conditions is described: In 3*N* HCl (THF/H₂O 1:1), the dipeptide *N,N*-dimethylamides or *N*-methylanilides are hydrolyzed at 25–35° to the optically pure dipeptides in very good yield.

1. Einleitung. – α,α -Dialkylierte Glycin-Reste werden in zunehmendem Masse zur Bestimmung der aktiven Konformation eines Peptides an der Rezeptor-Bindungsstelle eingesetzt [1] [2]. Mit dem Austausch von biogenen durch solche nicht proteinogene Aminosäuren erhofft man sich zudem Strukturvarianten, die eine bessere pharmakologische Wirkung sowie eine höhere Stabilität gegen enzymatischen Abbau aufweisen (vgl. [2]).

Die sterische Hinderung infolge der zweifachen Substitution am C(α)-Atom führt bei der Peptid-Synthese mit α,α -disubstituierten Aminosäuren bei Anwendung der klassi-

Schema 1

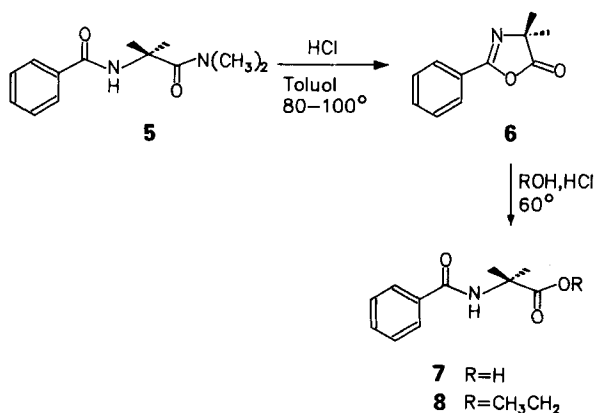


¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von P. W.

schen Verfahren oft zu erheblichen Schwierigkeiten [3]. Im Gegensatz dazu verläuft die Umsetzung von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** mit N-terminal geschützten Aminosäuren oder Peptiden **2** zu den Segmenten **3** quantitativ (*Schema 1*); dabei wirkt **1** als aktiviertes Aminosäure-Äquivalent (vgl. [4]).

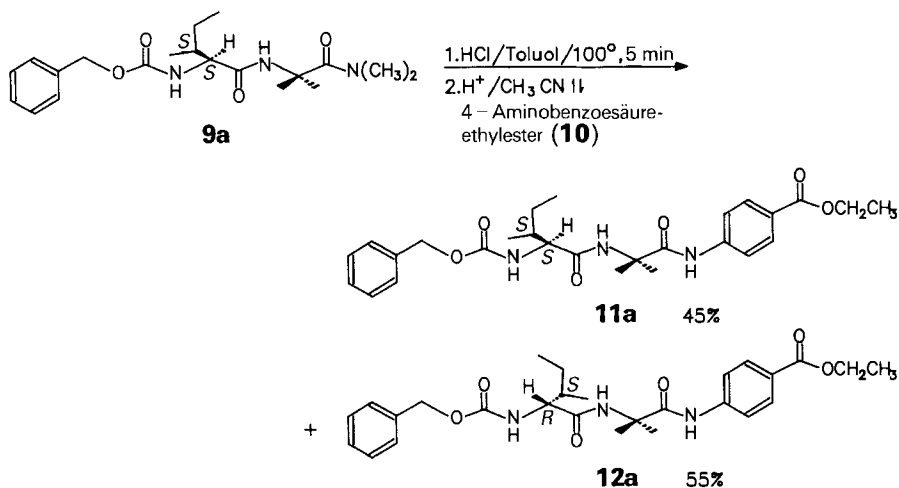
Die C-terminal entschützten Segmente **4** können *via* Oxazol-5(4*H*)-one schnell und in guten Ausbeuten mit Amino-Komponenten kondensiert werden [5]. Für den Einsatz von 3-Amino-2*H*-azirinen in der Peptidsynthese ist es deshalb von grosser Bedeutung, eine milde Methode zur selektiven Spaltung der terminalen disubstituierten Amid-Gruppe in **3** zu finden. Die zweifache Substitution am C(α)-Atom begünstigt diese Spaltung. Die Peptaibole [6], eine Familie von natürlichen Polypeptid-Antibiotika, die sich durch einen ausserordentlich hohen Anteil an 2-Methylalanin (= 2-Aminoisobuttersäure = Aib) auszeichnen, fragmentieren sich bereits bei der Behandlung mit warmer Trifluoressigsäure [7]. Besonders Aib-Pro-Bindungen zeigen diese aussergewöhnlich hohe Hydrolyse-Empfindlichkeit. Wie schon früher gezeigt worden ist [8] (vgl. [4]), lässt sich bei Diamiden des Types **5** die terminale Amid-Gruppe selektiv umfunktionalisieren (*Schema 2*). Die Behandlung mit HCl-Gas in Toluol bei 80–100° liefert das Oxazol-5(4*H*)-on **6**, das direkt zur Kupplung eingesetzt oder in die Säure **7** bzw. den Ester **8** übergeführt werden kann.

Schema 2

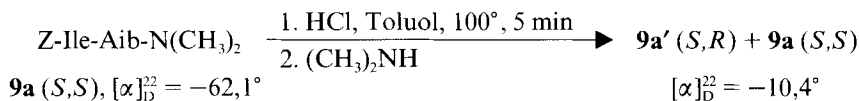


2. Racemisierung der vorletzten C-terminalen Aminosäure. – Bei der Anwendung der voranstehend erwähnten Reaktionsbedingungen auf das Dipeptid **9a** wurde nach der Kupplung des intermediär gebildeten Oxazol-5(4*H*)-ons mit *p*-Aminobenzosäure-ethyl-ester (**10**) eine weitgehende Epimerisierung des Ile-Restes beobachtet (*Schema 3*). Die Anwesenheit eines zweiten, zum C(α)-Atom benachbarten Chiralitätszentrums bei Ile erwies sich dabei – vom analytischen Standpunkt aus – als sehr wertvoll. Eine Signalverdopplung in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des aus dieser Umsetzung erhaltenen Produktes lieferte die ersten Hinweise für die Bildung der Diastereoisomeren **11a** und **12a**. Der Vergleich mit **11a**, das auf konventionellem Wege synthetisiert worden war [9], erlaubte die Bestimmung des Verhältnisses **11a/12a** zu 9:11. Das gewünschte Produkt war demzufolge im Unterschuss vorhanden. Weitere Untersuchungen führten zur Bestätigung dieses ausserordentlich hohen Epimerisierungs-Grades: *a*) Die Rückreaktion des

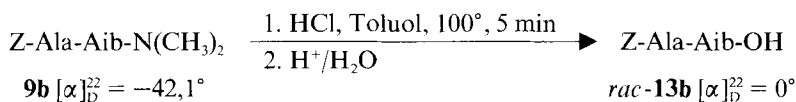
Schema 3



aus **9a** generierten Oxazol-5(4*H*)-ons mit Dimethylamin führte zu einem Ausgangsmaterial mit deutlich verminderter optischer Drehung. Offenbar tritt auch hier im Ile-Baustein Epimerisierung ein:



b) Wurde das Dipeptid **9b** mit HCl/Toluol zum Oxazol-5(4*H*)-on cyclisiert und sofort hydrolysiert, so bildete sich racemisches **13b**:

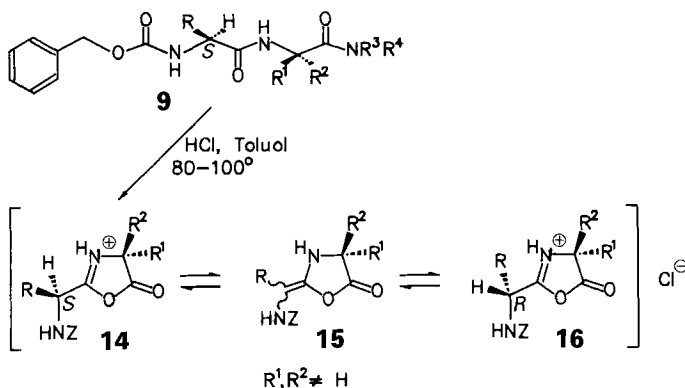


Die Racemisierung bzw. Epimerisierung verläuft wahrscheinlich *via* das protonierte Oxazol-5(4*H*)-on **14** (Schema 4). Trotz der sehr kurzen Reaktionszeit (5–8 min) führt unter diesen Bedingungen²⁾ die Äquilibrierung $\text{14} \rightleftharpoons \text{15} \rightleftharpoons \text{16}$ zum Verlust der stereochemischen Integrität der benachbarten Aminosäure.

Die Eigenschaft der Oxazol-5(4*H*)-one, an zwei Chiralitätszentren Epimerisierungen einzugehen, wurde zuerst von *Bergmann* und *Zervas* erkannt [10]. Die Racemisierung der vorletzten Aminosäure in Peptiden mit C-terminalen proteinogenen Aminosäuren scheint jedoch vergleichsweise unbedeutend zu sein und wurde bis jetzt nur wenig beachtet [11]. Infolge der doppelten Substitution an C(4) der Oxazol-5(4*H*)-one **14** kann sich kein aromatisches Oxazol-System ausbilden. Die Epimerisierung der vorletzten C-terminalen Aminosäure erreicht hier eine Bedeutung, die sich nicht allein mit der hohen

²⁾ Beim Einleiten von HCl-Gas in die MeOH-Lösung von **9** (vgl. [8]) gelang zudem die direkte Überführung von Z-Ala-Aib-N(CH₃)₂ in den Methylester Z-Ala-Aib-OMe nur zu 19%, da unter diesen Bedingungen die Schutzgruppe grösstenteils abgespalten wurde.

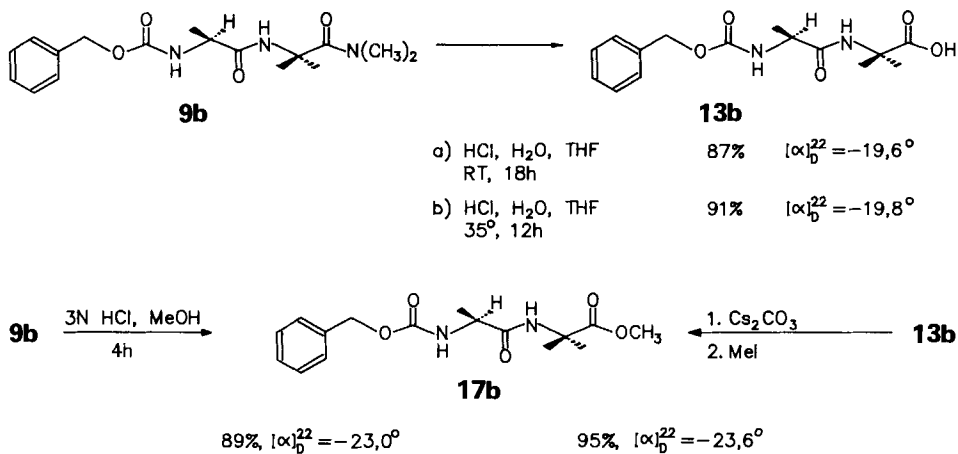
Schema 4



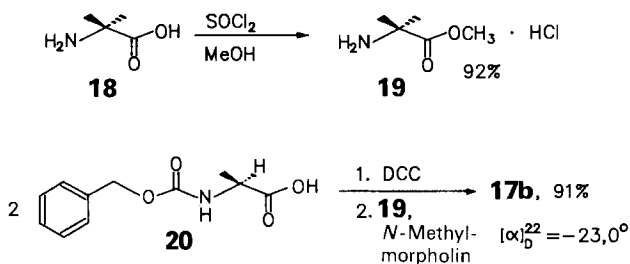
Temperatur bei der Bildung von **14** erklären lässt. So sollte z. B. die Zugabe von *N*-Hydroxy-Verbindungen eine racemisierungsfreie, schnelle Oxazolone-Ringöffnung ermöglichen [12]. Bei der Kupplung des Dipeptids *Z*-Ile-Aib-OH mit **10** wurde jedoch ein sehr hoher Grad an Epimerisierung von Ile beobachtet, obwohl diese Kupplung bei 35° in Gegenwart von Benzotriazol-1-ol (HOBt) durchgeführt wurde [5]. Wichtige Faktoren zur Beeinflussung des Racemisierungsgrades sind neben der Temperatur auch das Lösungsmittel und die Lebensdauer der aktivierten Spezies. Durch Variation dieser Faktoren gelang es, die Umfunktionalisierung **3**→**4** selektiv und unter Erhaltung der Konfiguration durchzuführen.

3. Selektive Amid-Spaltung. – Die Behandlung des Dipeptides **9b** mit 3*N* HCl in H₂O/THF 1:1 bei RT. während 18 h lieferte in 87% Ausbeute das Carboxyl-entschützte **13b** (Schema 5). Durch Erhöhung der Temperatur auf 35° liess sich die Reaktionszeit auf 12 h verkürzen. Die Säure **13b** wurde jeweils mittels der Methode von Meienhofer *et al.*

Schema 5



Schema 6

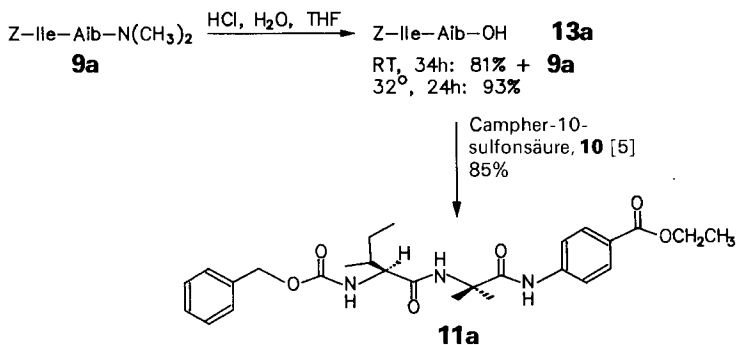


[13] in den entsprechenden Methylester **17b** übergeführt. Durch die Behandlung mit 3N HCl in H₂O-freiem MeOH konnte **9b** auch direkt zu **17b** umgesetzt werden.

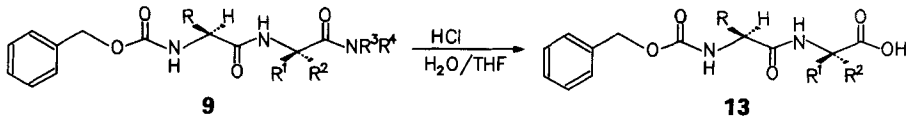
Zur Kontrolle wurde der Methylester **17b** auch auf konventionellem Wege hergestellt (Schema 6). Die Synthese von **19** erfolgte dabei nach dem SOCl₂/MeOH- [14], die Kupplung mit *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin (**20**) nach dem *pre-mix*-Verfahren [15] via das symmetrische Anhydrid. Der auf diese Weise hergestellte Methylester **17b** war in allen Belangen identisch mit den aus der selektiven Umfunktionalisierung der Dimethylamide gewonnenen Produkten.

Die analoge Hydrolyse des Ile-Derivates **9a** lieferte die spektroskopisch einheitliche Säure **13a** (Schema 7). Aus der anschließenden Kupplung mit **10** fiel das gewünschte Tripeptid **11a** in 85% Ausbeute an (vgl. [5]). Diastereoisomeres Material konnte nicht nachgewiesen werden. Das auf konventionellem Wege synthetisierte **11a** stimmte mit diesem Produkt ebenfalls in jeder Hinsicht überein.

Schema 7

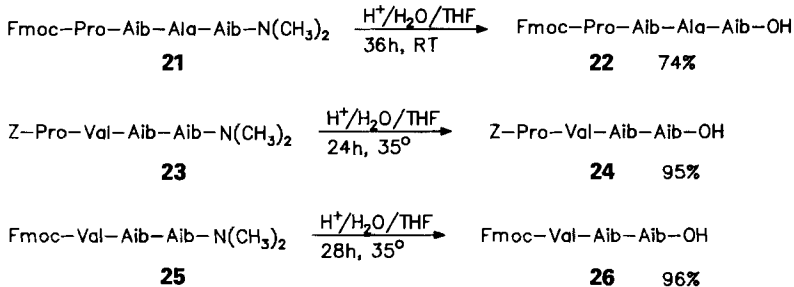


Im Gegensatz zu den weiter oben erwähnten Methoden erlaubt die milde Solvolyse mit 3N HCl in THF/H₂O 1:1 bzw. 3N HCl/MeOH bei RT. bzw. 35° somit die selektive Umfunktionalisierung der terminalen Amid-Gruppe von Segmenten des Types **3** unter Erhaltung der Konfiguration der vorletzten C-terminalen Aminosäure. Einige Anwendungen dieses Verfahrens sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Bei allen Hydrolyseprodukten lag eine allfällige Racemisierung unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze der spektroskopischen Methoden. Auch Peptide mit anderen Amino-Schutzgruppen sowie von längerer Sequenz können auf diese Weise selektiv umfunktionalisiert werden (Schema 8, [16]).

Tab. *Selektive Hydrolysen der Dipeptide 9*

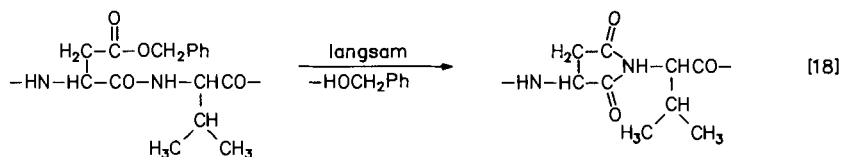
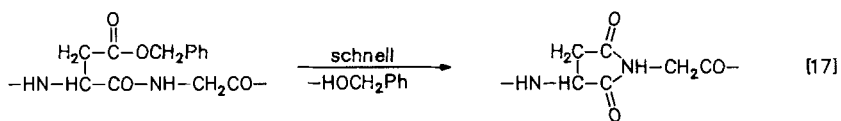
Edukt	R	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴	T	t	Produkt	Ausbeute
9a	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	RT.	34 h	13a	81% + 9a
9a	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	35°	24 h	13a	93%
9ab	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , Ph	RT.	4 h	13a	95%
9ac	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , 4-(NO ₂)Ph	RT.	3,5 h	13a	85%
9b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	RT.	18 h	13b	87%
9b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	35°	12 h	13b	91%
9c	PhCH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	35°	18 h	13c	94%
9d	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	35°	24 h	13d	95%
9e	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	–(CH ₂) ₃ –	–	CH ₃ , CH ₃	35°	100 h	13e	90%
9f	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	–(CH ₂) ₄ –	–	CH ₃ , CH ₃	35°	24 h	13f	95%
9g	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	–(CH ₂) ₅ –	–	CH ₃ , CH ₃	RT.	14 h	13g	96%
9gb	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	–(CH ₂) ₅ –	–	CH ₃ , Ph	RT.	1 h	13g	91%
9h	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	–(CH ₂) ₆ –	–	CH ₃ , CH ₃	35°	5 h	13h	96%
9i	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ , CH ₃	35°	24 h	13i	95%
9k	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S)	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃ , CH ₃	35°	24 h	13k	95%

Schema 8



4. Mechanismus der Umfunktionalisierung. – Ein interessanter Aspekt dieser Amid-Spaltungen ist die Abhängigkeit der Reaktionszeit (und damit der Reaktionsgeschwindigkeit) von der Art der Substituenten R, R¹, R², R³ und R⁴ (Tabelle). Der Übergang vom Alanin-Derivat **9b** zum sterisch stärker gehinderten Isoleucin-Derivat **9a** hat eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeit zur Folge. Das spricht dafür, dass es sich hier bei der Cyclisierung zum intermediären Oxazol-5(4H)-on um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Umfunktionalisierung handelt. Eine ähnliche Verlangsamung wurde bei der Cyclisierung von Benzyl-β-aspartyl-Resten zu Succinimid-Derivaten beobachtet (Schema 9): Diese verläuft bei Glycin-Derivaten rasch [17], jedoch äusserst langsam in Peptiden, bei denen die dem Ringschluss benachbarte Aminosäure eine verzweigte Seitenkette trägt (z. B. Valin oder Isoleucin) [18].

Schema 9



Bedeutsam ist die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Art des terminalen disubstituierten Amids. Die Anilide **9ab** und **9gb** werden bei RT. ca. 10–15 mal schneller hydrolysiert als die entsprechenden Dimethylamide **9a** bzw. **9g**, während zwischen Anilid **9ab** und *p*-Nitroanilid **9ac** kaum ein Unterschied auftritt. Frappant ist schliesslich auch der Einfluss der Substituenten R¹ und R²: der Übergang von Methyl (z. B. **9a**) zu Isopropyl (**9i**, **9k**) verändert die Reaktionsgeschwindigkeit kaum, bei den cyclischen Vertretern jedoch wird **9g** (6gliedriger Ring) ca. 3–4 mal schneller als **9f** (5gliedriger Ring) und ca. 15 mal schneller als **9e** (4gliedriger Ring) hydrolysiert. Dabei ist die Hydrolyse-Geschwindigkeit von **9f** vergleichbar mit derjenigen des Dimethyl-Derivats **9a**. Diese Effekte können mit dem im *Schema 10* skizzierten Reaktionsmechanismus erklärt werden.

Infolge der bedeutenden sterischen Spannung zwischen den Substituenten R¹, R² und R³ in **A** ist eine Cyclisierung zu **C** begünstigt, was die hohe Selektivität der Reaktion erklärt³⁾. Die Elektrophilie der terminalen Amid-Gruppe wird dabei bei den Dimethylamiden (pK_a ≈ 0, vgl. [19]) und den Aniliden (pK_a ≈ -1,0, vgl. [19], pH von 3N HCl ≈ -0,5) durch Protonierung⁴⁾⁵⁾ erhöht (*Weg a*).

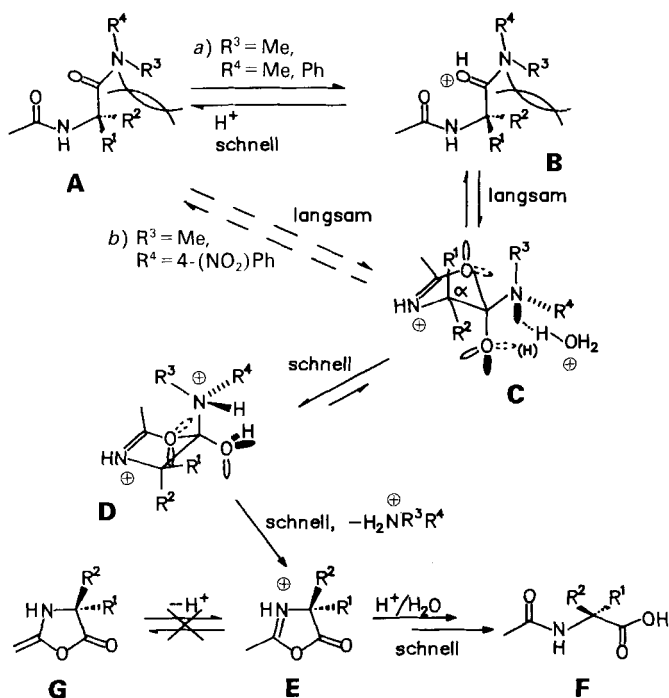
Bei den *p*-Nitroaniliden ist die Basizität für eine Protonierung in 3N HCl zu gering, die Elektrophilie jedoch bereits genügend hoch für eine direkte Cyclisierung zu **C** (*Weg b*). Die protonierten Anilide sowie die *p*-Nitroanilide reagieren aufgrund ihrer höheren Elektrophilie schneller als die protonierten Dimethylamide. Die Cyclisierung scheint, wie bereits erwähnt, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydrolyse zu sein. Die Zwischenstufe **C** spaltet, nach Änderung der Konformation zu **D**, das Amin unter stereoelektronischer Kontrolle [21] ab, wobei sich das Oxazol-5(4*H*)-on **E** bildet. Nach Addition von H₂O und Ringöffnung entsteht schliesslich das stabile Hydrolyseprodukt **F**. Die Lebenszeit der reaktiven Spezies **E** ist dabei so klein, dass keine Racemisierung der

³⁾ Die für die Cyclisierung erforderliche Konformation **A** ist bei Peptiden mit α,α-disubstituierter terminaler Aminosäure gegenüber Peptiden mit biogener terminaler Aminosäure stärker bevorzugt. Damit findet der selektive Ringschluss zum 4,4-disubstituierten Oxazol-5(4*H*)-on eine befriedigende Erklärung (vgl. [4] [5] [8]).

⁴⁾ Unter basischen Verhältnissen sind diese Amide sehr stabil. Erst bei längerem Erhitzen in KOH/EtOH unter Rückfluss wurde eine (unspezifische) Spaltung beobachtet.

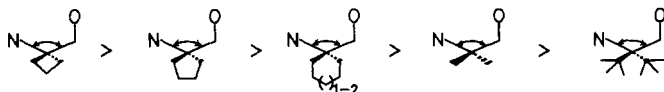
⁵⁾ Der Ort der Protonierung von Amiden ist noch nicht vollständig geklärt, doch überwiegen die Indizen für eine Protonierung am Carbonyl-O-Atom [20].

Schema 10



benachbarten Aminosäure (E→G, s. Kap. 2) auftritt. Mit Sicherheit spielen dabei neben der Temperatur auch die Zusammensetzung und der pH des Lösungsmittels eine Rolle.

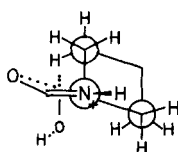
Die Abhängigkeit der Reaktionszeit von den Substituenten R^1 und R^2 ist wohl die am schwierigsten zu erklärende Beobachtung. Es scheint uns, dass bei einer Deutung die Geometrie der Ringstruktur C berücksichtigt werden sollte. Der Betrag des (N–C–C(O))-Bindungswinkels nimmt in der folgenden Reihe von links nach rechts ab.



Er scheint im Cyclohexyl- und im Cycloheptyl-Fall am ehesten dem optimalen Wert von α in C zu entsprechen, was zu einer Erleichterung der Ringschlussreaktion führt. Je grösser die Abweichung von diesem Idealwert ist, desto kleiner wird die Reaktionsgeschwindigkeit.

Der unerwartet hohe Reaktivitätsunterschied zwischen 6- bzw. 7Ring- und Dimethyl-Derivat lässt sich damit jedoch nicht befriedigend erklären. Möglicherweise führt hier ein sekundärer stereoelektronischer Effekt zu einer Erhöhung der Reaktivität der nucleophilen Amid-Gruppe bei der intramolekularen Cyclisierung zu C. Aufgrund von Betrachtungen an *Dreiding*-Modellen befindet sich im konformationell starren Cyclohexan-Ring immer eine H–C(3)- bzw. H–C(5)-Bindung antiperiplanar zur C(1)–C(2)- bzw. C(1)–C(6)-Bindung des Cyclohexans und weist damit eine zur Beteiligung am Übergangszustand optimale Geometrie auf (Figur). Eine daraus resultierende Reaktivitätssteigerung (Erhöhung der Nucleophilie der Amid-Gruppe) steht im Einklang mit experimentellen und theoretischen Befunden an anderen Systemen [22].

Figur



5. Ausblick. – Mit dem beschriebenen milden Hydrolyse-Verfahren konnte eine leistungsfähige Methode zum Einbau von α,α -disubstituierten Aminosäuren (*via* 3-Amino-2*H*-azirine) in Oligopeptid-Segmente erhalten werden. Der Einsatz dieser Segmente zur Synthese von konformationell interessanten Modell-Peptiden [9] und Polypeptiden [16] soll in Kürze vorgestellt werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Spektren und Analysen, insbesondere Herrn H. Frohofer für Elementaranalysen, IR-Spektren und die Bestimmung der $[\alpha]_D$ -Werte, den Herren Dr. R. Kunz und M. Hofer für NMR-Spektren und Frau Dr. A. Lorenzi für Massenspektren. Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [5]. Abkürzungen: Acb = 1-Aminocyclobutancarbonsäure, Acp = 1-Aminocyclopentancarbonsäure, Ach = 1-Aminocyclohexancarbonsäure, Acs = 1-Aminocycloheptancarbonsäure, Aib = 2-Methylalanin (= 2-Aminoisobuttersäure), DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, Val(2-Me) = 2-Methyl-L-valin, D-Val(2-Me) = 2-Methyl-D-valin, Ala = L-Alanin, Ile = L-Isoleucin, Phe = L-Phenylalanin, Val = L-Valin, Z = *N*-Benzyl-oxycarbonyl. Die Synthese der Verbindungen **13d**, **13e**, **13f**, **13h**, **13i**, **13k** und **21–26** wird in folgenden Mitteilungen beschrieben werden [9] [16].

1. Umsetzungen von Z-geschützten α -Aminosäuren mit 3-Amino-2*H*-azirinen. – 1.1. *N*-Benzyl-oxycarbonyl-L-isoleucyl-N¹,N¹,2-trimethylalanin-amid (Z-Ile-Aib-N(CH₃)₂; **9a**). Eine Lsg. von 2,65 g (10,0 mmol) *N*-Benzyl-oxycarbonyl-L-isoleucin (Z-Ile)⁶ in 30 ml Et₂O wurde bei 0° mit 1,23 g (11,0 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1a**)⁷ versetzt. Nach vollendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt, die Lsg. 6h bei RT. gerührt, dann mit 30 ml Petrolether versetzt, kurz gerührt und ausgefallenes **9a** abgenutscht. Nach Trocknen i. HV. betrug die Ausbeute 3,75 g (99%) **9a**; farblose Kristalle vom Schmp. 116–117°; $[\alpha]_D^{22} = -62,1^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl₃): 3428*m*, 3350*w*, 3005*m*, 2975*m*, 2942*m*, 2885*w*, 1718*s*, 1675*s*, 1632*s*, 1498*s*, 1462*m*, 1399*m*, 1380*w*, 1370*w*, 1230*m*, 1124*m*, 1095*w*, 1047*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 7,31 (*br. s*, NH); 5,50 (*d*, *J* = 9, NH); 5,10 (*s*, PhCH₂O); 3,99 (*dd*, *J* = 9, 7, CH(2) von Ile); 2,99 (*s*, (CH₃)₂N); 1,96–1,78 (*m*, CH(3) von Ile); 1,62, 1,60 (2*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 1,60–1,42, 1,25–1,05 (2*m*, CH₂(4) von Ile); 0,94–0,86 (*m*, CH₃(3¹) und CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 172,4, 169,5 (2*s*, 2 Amid-CO); 156,0 (*s*, Urethan-CO); 136,2, 128,2, 127,8, 127,7 (6 arom. C); 66,7 (*t*, PhCH₂O); 59,7 (*d*, C(2) von Ile); 56,8 (*s*, C(2) von Aib); 37,9 (*q*, (CH₃)₂N); 37,2 (*d*, C(3) von Ile); 24,8 (*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 24,5 (*t*, C(4) von Ile); 15,4 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,2 (*q*, C(5) von Ile). MS: 305 (3), 197 (17), 176 (10), 157 (41), 148 (5), 115 (6), 114 (10), 108 (11), 107 (10), 92 (8), 91 (100), 86 (35), 84 (9), 79 (16), 77 (10), 72 (19), 70 (7), 69 (7), 65 (7), 58 (74), 51 (5). Anal. ber. für C₂₀H₃₁N₃O₄ (377,49): C 63,64, H 8,28, N 11,13; gef.: C 63,50, H 8,27, N 11,05.

1.2. *N*-Benzyl-oxycarbonyl-L-isoleucyl-N¹,2-dimethylalanin-anilid (Z-Ile-Aib-N(CH₃)₂Ph; **9ab**). Die Umsetzung von 0,80 g (3,02 mmol) Z-Ile und 0,58 g (3,33 mmol) 3-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin⁷ erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 1,28 g (96%) **9ab**; farblose Kristalle vom Schmp. 131,5–132,0°; $[\alpha]_D^{22} = -3,3^\circ$

⁶) Z-Ile wurde mittels Umsetzung von L-Isoleucin und Benzyl-oxycarbonylchlorid in NaOH/Dioxan 2:1 hergestellt (Ausbeute: 97%) und als viskoses Öl mit 15% Dioxan-Anteil eingesetzt [9].

⁷) Vgl. [23]; über die Synthese der noch nicht bekannten 2*H*-Azirine wird in einer späteren Arbeit berichtet werden.

($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl₃): 3430_w, 3355_w, 3003_w, 2965_w, 2935_w, 2878_w, 1716_m, 1681_m, 1631_m, 1597_m, 1496_s, 1456_m, 1388_w, 1364_w, 1220_w, 1121_w, 1091_w, 1041_w, 1029_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,39–7,16 (*m*, 10 arom. H); 6,55 (*s*, NH); 5,45 (*d*, $J = 8$, NH); 5,13, 5,12 (*AB*, $J = 12$, PhCH₂O); 3,79 (*dd*, $J = 5, 8$, CH(2) von Ile); 3,26 (*s*, CH₃N); 1,85–0,90 (*m*, CH(3) und CH₂(4) von Ile); 1,47, 1,43 (2*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 0,88 (*d* und *t*, $J = 7$, CH₃(3¹) und CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 173,1, 169,3 (2*s*, 2 Amid-CO); 155,9 (*s*, Urethan-CO); 144,1, 136,5, 129,4, 128,4, 128,2, 128,0, 127,95 (12 arom. C); 66,8 (*t*, PhCH₂O); 59,6 (*d*, C(2) von Ile); 58,6 (*s*, C(2) von Aib); 41,3 (*q*, CH₃N); 38,2 (*d*, C(3) von Ile); 25,8, 25,4 (2*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 24,8 (*t*, C(4) von Ile); 15,2 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,5 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 440 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₃₃N₃O₄ (439,56): C 68,31, H 7,57, N 9,56; gef.: C 68,08, H 7,50, N 9,60.

1.3. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*N*¹,2-dimethylalanin-(4-nitroanilid) (Z-Ile-Aib-N(CH₃)PhNO₂; **9ac**). Die Umsetzung von Z-Ile mit 3-[*N*-Methyl-*N*-(4-nitrophenyl)amino]-2,2-dimethyl-2*H*-azirin⁷) erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: farblose Kristalle von **9ac**, Schmp. 145–147° (CH₂Cl₂, Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = -63,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl₃): 3423_w, 3358_w, 3027_w, 3003_w, 2965_w, 2933_w, 1716_m, 1682_m, 1651_m, 1609_w, 1593_m, 1524_s, 1497_s, 1457_w, 1388_w, 1348_s, 1230_w, 1110_w, 1085_w, 1038_w, 865_w, 857_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,22–7,36 (*m*, 4 arom. H); 7,34 (*s*, 5 arom. H); 6,27 (*s*, NH); 5,24 (*d*, $J = 9$, NH); 5,15, 5,07 (*AB*, $J = 12$, PhCH₂O); 3,80 (*dd*, $J = 9, 6$, CH(2) von Ile); 3,26 (*s*, CH₃N); 1,9–1,5, 1,2–1,0 (2*m*, CH(3) und CH₂(4) von Ile); 1,53, 1,51 (2*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 0,98–0,85 (*m*, CH₃(3¹) und CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,8, 170,4, (2*s*, 2 Amid-CO); 156,2 (*s*, Urethan-CO); 150,7, 146,1, 136,1, 128,5, 128,2, 128,0, 127,9, 124,6 (12 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 59,5 (*d*, C(2) von Ile); 57,8 (*s*, C(2) von Aib); 39,9 (*q*, CH₃N); 37,3 (*d*, C(3) von Ile); 26,2 (*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 24,6 (*t*, C(4) von Ile); 15,4 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,3 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 485 ([*M*+1]⁺).

1.4. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-alanyl-*N*¹,2-trimethylalanin-amid (Z-Ala-Aib-N(CH₃)₂; **9b**). Die Umsetzung von 2,68 g (12,0 mmol) Z-Ala⁸) mit 1,48 g (13,2 mmol) **1a** erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 4,01 g (100%) farbloses **9b** vom Schmp. 118,5–119,0° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = -42,1^\circ$ ($c = 1,3$, EtOH). IR (CHCl₃): 3420_w, 3335_w, 3001_m, 2935_w, 1712_s, 1678_s, 1627_s, 1498_s, 1452_m, 1396_m, 1375_w, 1366_w, 1320_w, 1220_m, 1120_m, 1069_w, 697_w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,48 (br. *s*, NH); 7,34 (*s*, 5 arom. H); 5,88 (*d*, $J = 8$, NH); 5,10 (*s*, PhCH₂O); 4,25 (*m*, CH(2) von Ala); 2,99 (*s*, (CH₃)₂N); 1,57 (*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 1,40 (*d*, $J = 7$, CH₃(3) von Ala). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,6, 170,6 (2*s*, 2 Amid-CO); 155,9 (*s*, Urethan-CO); 136,3, 128,4, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 66,8 (*t*, PhCH₂O); 56,8 (*s*, C(2) von Aib); 50,9 (*d*, C(2) von Ala); 38,0 (*q*, (CH₃)₂N); 24,8, 24,7 (2*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 18,6 (*q*, CH₃(3) von Ala). MS: 291 (1), 263 (11), 158 (5), 157 (56), 155 (8), 148 (7), 134 (6), 115 (7), 114 (11), 108 (12), 107 (11), 97 (5), 92 (10), 91 (100), 88 (6), 86 (8), 84 (5), 79 (9), 77 (6), 73 (5), 72 (18), 70 (6), 69 (5), 65 (7), 58 (86), 56 (5). Anal. ber. für C₁₇H₂₅N₃O₄ (335,41): C 60,88, H 7,51, N 12,53; gef.: C 61,01, H 7,75, N 12,40.

1.5. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-phenylalanyl-*N*¹,2-trimethylalanin-amid (Z-Phe-Aib-N(CH₃)₂; **9c**). Die Umsetzung von 2,99 g (10,0 mmol) Z-Phe mit 1,23 g (11,0 mmol) **1a** erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 4,12 g (100%) **9c**; farblose Kristalle vom Schmp. 135,3–135,8° (CH₂Cl₂, Et₂O, Hexan); $[\alpha]_D^{25} = -28,7^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl₃): 3418_w, 3337_w, 3002_m, 2940_w, 1712_s, 1680_s, 1630_s, 1495_s, 1454_m, 1394_m, 1377_w, 1367_w, 1286_w, 1220_m, 1120_m, 1051_m, 807_w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,31 (*s*, 5 arom. H); 7,22 (*s*, 5 arom. H); 7,16 (br. *s*, NH); 5,73 (*d*, $J = 9$, NH); 5,05 (*s*, PhCH₂O); 4,43 (*dd*, $J = 9, 7$, CH(2) von Phe); 3,06 (*d*, $J = 7$, CH₂(3) von Phe); 2,90 (*s*, (CH₃)₂N); 1,47, 1,44 (2*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,4, 169,0 (2*s*, 2 Amid-CO); 155,9 (*s*, Urethan-CO); 136,4, 136,2, 129,4, 128,5, 128,4, 128,1, 127,9, 126,9 (12 arom. C); 66,9 (*t*, PhCH₂O); 56,8 (*s*, C(2) von Aib); 56,4 (*d*, C(2) von Phe); 38,2 (*t*, C(3) von Phe); 37,9 (*q*, (CH₃)₂N); 24,6, 24,4 (2*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib). MS: 339 (1), 231 (15), 157 (14), 154 (26), 146 (6), 139 (18), 128 (6), 120 (25), 114 (8), 113 (25), 111 (24), 108 (13), 107 (17), 98 (7), 97 (14), 96 (5), 92 (14), 91 (100), 90 (5), 89 (6), 86 (14), 84 (12), 79 (27), 78 (6), 77 (22), 72 (41), 71 (16), 70 (9), 69 (17), 68 (12), 65 (17), 63 (7), 59 (5), 58 (74), 57 (9), 56 (18), 55 (7), 52 (6), 51 (15), 50 (7). Anal. ber. für C₂₃H₂₉N₃O₄ (411,51): C 67,13, H 7,10, N 10,21; gef.: C 67,41, H 6,83, N 10,42.

1.6. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-valyl-*N*¹,2-trimethylalanin-amid (Z-Val-Aib-N(CH₃)₂; **9d**). Die Umsetzung von 2,0 g (7,96 mmol) Z-Val mit 0,98 g (8,74 mmol) **1a**⁷) erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 2,90 g (100%) **9d**; farblose Kristalle vom Schmp. 124–125° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = -57,7^\circ$ ($c = 1,2$, EtOH). IR (KBr): 3262_s, 3060_m, 2963_m, 2933_m, 1722_s, 1711_s, 1671_s, 1622_s, 1544_s, 1498_m, 1470_w, 1454_w, 1394_m, 1362_w, 1288_w, 1248_s, 1223_w, 1120_w, 1093_m, 1027_w, 1018_w, 997_w. ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 5,13, 5,03 (*AB*, $J = 13$, PhCH₂O); 4,85 (*s*, saure H); 3,88 (*d*, $J = 8$, CH(2) von Val); 2,88 (br. *s*, (CH₃)₂N); 2,05–1,9, (*m*, CH(3) von Val); 1,45, 1,43 (2*s*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 0,95–0,93 (2*d*, $J = 7$, 2 CH₃–C(3) von Val). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CD₃OD): 174,7, 173,0 (2*s*, 2 Amid-CO); 158,4 (*s*, Urethan-CO); 138,3, 129,5, 129,0, 128,9 (6 arom. C); 67,6 (*t*, PhCH₂O); 61,9 (*d*, C(2) von Val); 56,6 (*s*, C(2) von Aib); 38,3 (*q*, (CH₃)₂N); 31,8 (*d*, C(3) von Val); 26,4, 25,6 (2*q*, 2 CH₃–C(2) von Aib); 19,7,

⁸) *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-alanin wurde durch Umsetzung von *L*-Alanin und Benzoyloxycarbonyl-chlorid in NaOH/Dioxan 2:1 in 88% Ausbeute hergestellt [9].

18,6 (2*q*, 2 CH₃–C(3) von Val). MS: 319 (1), 291 (7), 183 (13), 162 (7), 157 (46), 148 (5), 115 (6), 114 (10), 108 (9), 107 (8), 98 (5), 92 (9), 91 (100), 86 (13), 84 (7), 79 (12), 77 (9), 72 (25), 69 (5), 65 (8), 58 (72), 56 (6), 55 (8), 51 (5). Anal. ber. für C₁₉H₂₉N₃O₄ (363,46): C 62,79, H 8,04, N 11,56; gef.: C 63,01, H 8,27, N 11,30.

1.7. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*L*-amino-*N,N*-dimethylcyclobutanocarboxamid (Z-Ile-Acb-N(CH₃)₂; **9e**). Eine Lsg. von 1,10 g (4,15 mmol) Z-Ile in 10 ml Et₂O wurde bei 0° mit 566 mg (4,56 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-trimethylen-2*H*-azirin⁷ versetzt und 5 min bei 0° gerührt. Ausgefallenes **9e** wurde abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und i.HV. getrocknet: 1,57 g (97%) **9e**; farblose Kristalle von Schmp. 173–175° (Et₂O); [α]_D²² = –65,8° (c = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3425*m*, 3305*w*, 3002*m*, 2965*m*, 2935*w*, 2875*m*, 1713*s*, 1681*s*, 1640*s*, 1502*s*, 1462*m*, 1455*m*, 1397*m*, 1230*m*, 1088*w*, 1039*w*, 1028*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5 arom. H); 6,59 (br. s, NH); 5,34 (*d*, *J* = 9, NH); 5,13, 5,08 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 3,93 (*dd*, *J* = 7, 9, CH(2) von Ile); 2,87 (*s*, CH₃)₂N); 2,9–2,7, 2,35–2,15 (2*m*, 2 CH₂–C(2) von Acb); 2,05–1,7, 1,65–1,4, 1,25–1,0 (3*m*, CH₂(4) von Acb, CH(3) und CH₂(4) von Ile); 0,93 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹) von Ile); 0,89 (*t*, *J* = 7, CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,3, 170,6 (2*s*, 2 Amid-CO); 156,4 (*s*, Urethan-CO); 136,3, 128,4, 128,0, 127,8 (6 arom. C); 66,8 (*t*, PhCH₂O); 59,6 (*d*, C(2) von Ile); 59,4 (*s*, C(2) von Acb); 37,2 (*d*, C(3) von Ile); 36,5 (br. *q*, (CH₃)₂N); 32,1, 31,7 (2*t*, 2 CH₂–C(2) von Acb); 24,7 (*t*, C(4) von Ile); 15,4 (*q*, C(3¹) von Ile); 14,8 (*t*, C(4) von Acb); 11,2 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 390 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₁H₃₁N₃O₄ (389,50): C 64,76, H 8,02, N 10,79; gef.: C 64,71, H 7,91, N 11,00.

1.8. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*L*-amino-*N,N*-dimethylcyclopentancarboxamid (Z-Ile-Acp-N(CH₃)₂; **9f**). Die Umsetzung von 1,0 g (3,77 mmol) Z-Ile mit 0,58 g (4,20 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-tetramethylen-2*H*-azirin⁷ erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 1,52 g (100%) **9f**; farblose Kristalle von Schmp. 184–187° (Et₂O); [α]_D²² = –81,5° (c = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3425*m*, 3320*w* (br.), 3003*m*, 2964*s*, 2933*m*, 2877*w*, 1722*s*, 1686*s*, 1634*s*, 1500*s*, 1453*m*, 1393*m*, 1220*m*, 1092*w*, 1054*w*, 1040*w*, 1029*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5 arom. H); 6,35 (*s*, NH); 5,32 (*d*, *J* = 9, NH); 5,14, 5,06 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 3,88 (*dd*, *J* = 9, 7, CH(2) von Ile); 2,88 (*s*, (CH₃)₂N); 2,5–1,6 (*m*, CH(3) von Ile, 8 H von Acp); 1,65–1,4, 1,25–0,95 (2*m*, CH₂(4) von Ile); 0,92 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹) von Ile); 0,89 (*t*, *J* = 7, CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,8, 170,2 (2*s*, 2 Amid-CO); 156,4 (*s*, Urethan-CO); 136,2, 128,4, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 66,8 (*t*, PhCH₂O); 66,6 (*s*, C(2) von Acp); 59,7 (*d*, C(2) von Ile); 37,4 (*q*, (CH₃)₂N); 37,0 (*t*, 2 CH₂–C(2) von Acp); 36,7 (*d*, C(3) von Ile); 24,6 (*t*, C(4) von Ile); 24,2, 24,15 (2*t*, C(4), C(5) von Acp); 15,4 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,0 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 404 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₂H₃₃N₃O₄ (403,53): C 65,48, H 8,24, N 10,41; gef.: C 65,42, H 8,45, N 10,30.

1.9. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*L*-amino-*N,N*-dimethylcyclohexancarboxamid (Z-Ile-Ach-N(CH₃)₂; **9g**). Eine Lsg. von 0,96 g (3,62 mmol) Z-Ile in 10 ml Et₂O wurde bei 0° mit 0,61 mg (4,01 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-pentamethylen-2*H*-azirin⁷ versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT. wurden 20 ml Hexan zugegeben und ausgefallenes **9g** (1,05 g) abgenutscht. Die Mutterlauge wurde eingeeengt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und je 2× mit 1*N* NaOH, 2*N* HCl und H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 200 mg **9g**. Gesamtausbeute: 1,25 g (83%) farbloses **9g** vom Schmp. 92,5–93,5° (Et₂O); [α]_D²² = –66,4° (c = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3430*w*, 3010*m*, 2965*m*, 2935*m*, 2860*m*, 1713*s*, 1684*s*, 1634*s*, 1501*s*, 1463*m*, 1455*m*, 1390*m*, 1287*w*, 1234*m*, 1051*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5 arom. H); 6,32 (br. s, NH); 5,28 (*d*, *J* = 8, NH); 5,16, 5,06 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 3,95 (*dd*, *J* = 9, 7, CH(2) von Ile); 2,88 (*s*, (CH₃)₂N); 2,0–1,0 (*m*, CH(3) und CH₂(4) von Ile, 10 H von Ach); 0,95–0,85 (*m*, CH₃(3¹), CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,9, 169,6 (2*s*, 2 Amid-CO); 156,5 (*s*, Urethan-CO); 136,1, 128,5, 128,2, 128,0 (6 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 59,8 (*d*, C(2) von Ile); 59,0 (*s*, C(2) von Ach); 37,6 (*q*, (CH₃)₂N); 36,2 (*d*, C(3) von Ile); 32,4, 32,3, 25,0, 24,5, 21,6 (5*t*, 5C von Ach, C(4) von Ile); 15,7 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,0 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 418 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₃H₃₅N₃O₄ (417,55): C 66,16, H 8,45, N 10,06; gef.: C 65,83, H 8,77, N 9,83.

1.10. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*L*-amino-*N*-methylcyclohexancarboxanilid (Z-Ile-Ach-N(CH₃)Ph; **9gb**). Die Umsetzung von 1,0 g (3,77 mmol) Z-Ile mit 0,89 g (4,15 mmol) 3-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-2,2-pentamethylen-2*H*-azirin⁷ erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 1,75 g (97%) **9gb**; farblose Kristalle von Schmp. 166–167° (Et₂O); [α]_D²² = –28,3° (c = 1,0, EtOH). IR (CHCl₃): 3430*w*, 3005*w*, 2965*w*, 2935*m*, 2860*w*, 1716*m*, 1683*s*, 1640*m*, 1595*m*, 1495*s*, 1464*m*, 1453*m*, 1370*w*, 1349*w*, 1290*w*, 1257*w*, 1088*w*, 1043*w*, 1028*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,41–7,08 (*m*, 10 arom. H); 5,47 (*d*, *J* = 8, NH); 5,19, 5,09 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 5,1 (br. s, NH); 3,60–3,53 (*m*, CH(2) von Ile); 3,19 (*s*, CH₃N); 2,3–0,9 (*m*, 10 H von Ach, CH(3) und CH₂(4) von Ile); 0,90 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹) von Ile); 0,86 (*t*, *J* = 7, CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,4, 169,6 (2*s*, 2 Amid-CO); 156,0 (*s*, Urethan-CO); 144,8, 136,3, 129,4, 128,5, 128,1, 128,0, 127,5, 127,3 (12 arom. C); 66,9 (*t*, PhCH₂O); 60,7 (*s*, C(2) von Ach); 59,3 (*d*, C(2) von Ile); 41,2 (*q*, CH₃N); 38,1 (*d*, C(3) von Ile); 34,3, 31,7, 24,9, 24,3, 21,6, 21,4 (6*t*, 5C von Ach, C(4) von Ile); 15,5 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,5 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 480 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₈H₃₇N₃O₄ (479,62): C 70,12, H 7,78, N 8,76; gef.: C 70,24, H 7,65, N 9,00.

1.11. *N*-Benzoyloxycarbonyl-*L*-isoleucyl-*L*-amino-*N,N*-dimethylcycloheptancarboxamid (Z-Ile-Acs-N(CH₃)₂; **9h**). Eine Lsg. von 1,10 g (4,15 mmol) Z-Ile in 15 ml Et₂O wurde bei 0° mit 760 mg (4,57 mmol) 3-(Dimethylamino)-

2,2-hexamethylen-2H-azirin⁷) versetzt, 15 min gerührt und ausgefallenes **9h** abfiltriert: 1,79 g (100%) farbloses Pulver vom Schmp. 91–92⁹⁾, 151–152°; $[\alpha]_D^{25} = -75,5^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). IR (CHCl₃): 3425m, 3340w, 3010m, 2965m, 2935s, 2880m, 2860m, 1712s, 1682s, 1633s, 1504s, 1463m, 1457m, 1389m, 1360w, 1343w, 1330w, 1310w, 1286w, 1259w, 1235m, 1159w, 1132w, 1090w, 1037w, 1089w, 978w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5 arom. H); 6,23 (br. s, NH); 5,29 (d, $J = 9$, NH); 5,15, 5,06 (AB, $J = 12$, PhCH₂O); 3,91 (dd, $J = 8, 9$, CH(2) von Ile); 2,88 (s, (CH₃)₂N); 2,5–1,0 (m, CH(3) und CH₂(4) von Ile, 12 H von Acs); 0,93 (d, $J = 7$, CH₃(3¹) von Ile); 0,89 (t, $J = 7$, CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,2, 169,7 (2s, 2 Amid-CO); 156,5 (s, Urethan-CO); 136,2, 128,5, 128,2, 128,0 (6 arom. C); 67,0 (t, PhCH₂O); 62,6 (s, C(2) von Acs); 59,7 (d, C(2) von Ile); 37,8 (q, (CH₃)₂N); 36,4 (d, C(3) von Ile); 36,4, 36,2 (2t, C(3), C(8) von Acs); 29,9, 29,8 (2t, C(4), C(7) von Acs); 24,6 (t, C(4) von Ile); 22,8, 22,6 (2t, C(5), C(6) von Acs); 15,6 (q, C(3¹) von Ile); 11,1 (q, C(5) von Ile). CI-MS: 432 ([M+1]⁺). Anal. ber. für C₂₂H₃₇N₃O₄ (431,57): C 66,79, H 8,64, N 9,74; gef.: C 66,54, H 8,65, N 9,99.

1.12. N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucyl-N¹,N¹,2-trimethyl-L-valin-amid (Z-Ile-Val(2-Me)-N(CH₃)₂; **9i**) und N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucyl-N¹,N¹,2-trimethyl-D-valin-amid (Z-Ile-D-Val(2-Me)-N(CH₃)₂; **9k**). Die Umsetzung von 2,65 g (10,0 mmol) Z-Ile mit 1,54 g (11,0 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-isopropyl-2-methyl-2H-azirin⁷) erfolgte analog zu *Exper. 1.1*: 4,07 g (100%) (1:1)-Gemisch **9i/9k**. Die Trennung der Diastereoisomeren erfolgte *via* fraktionierte Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O.

Z-Ile-Val(2-Me)-N(CH₃)₂ (**9i**): Schmp. 137⁹⁾, 165,4–165,7° (CH₂Cl₂, Et₂O, Hexan); $[\alpha]_D^{25} = -10,9^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). IR (CHCl₃): 3428m, 3320w, 3001m, 2966s, 2938m, 2878w, 1710s, 1680s, 1632s, 1500s, 1464m, 1453m, 1396m, 1372m, 1220m, 1112m, 1091w, 1027w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5 arom. H); 6,81 (br. s, NH); 5,21 (d, $J = 8$, NH); 5,17, 5,08 (AB, $J = 12$, PhCH₂O); 3,98 (dd, $J = 6, 9$, CH(2) von Ile); 2,99 (s, (CH₃)₂N); 2,20–1,93, 1,60–1,40, 1,25–0,95 (3m, CH(3), CH₂(4) von Ile, CH–C(2) von Val(2-Me)); 1,45 (s, CH₃–C(2) von Val(2-Me)); 0,97–0,86 (m, CH₃(3¹), CH₃(5) von Ile, 2 CH₃–CH–C(2) von Val(2-Me)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,7, 169,7 (2s, 2 Amid-CO); 156,5 (s, Urethan-CO); 136,2, 128,5, 128,2, 128,0 (6 arom. C); 67,1 (t, PhCH₂O); 63,5 (s, C(2) von Val(2-Me)); 60,3 (d, C(2) von Ile); 38,1 (q, (CH₃)₂N); 36,1 (d, C(3) von Ile); 33,5 (d, CH–C(2) von Val(2-Me)); 24,6 (t, C(4) von Ile); 18,0 (q, CH₃–C(2) von Val(2-Me)); 17,7, 17,2 (2q, 2 CH₃–CH–C(2) von Val(2-Me)); 15,9 (q, C(3¹) von Ile); 11,3 (q, C(5) von Ile). MS: 361 (1), 333 (7), 226 (6), 225 (38), 185 (34), 176 (7), 157 (23), 141 (5), 115 (7), 112 (8), 108 (18), 107 (15), 92 (5), 91 (58), 87 (6), 86 (100), 79 (26), 77 (15), 72 (59), 70 (12), 69 (19), 65 (6), 57 (8), 56 (5), 55 (5), 51 (9). Anal. ber. für C₂₂H₃₅N₃O₄ (405,54): C 65,16, H 8,70, N 10,36; gef.: C 65,29, H 8,53, N 10,25.

Z-Ile-D-Val(2-Me)-N(CH₃)₂ (**9k**): Schmp. 140,8–141,0° (CH₂Cl₂, Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = -57,7^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl₃): 3435m, 3333w, 3004m, 2976m, 2943m, 2885m, 1717m, 1690s, 1638s, 1502s, 1469m, 1459m, 1400m, 1377w, 1220w, 1137w, 1119w, 1096w, 1046w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (s, 5 arom. H); 6,34 (br. s, NH); 5,39 (d, $J = 9$, NH); 5,14, 5,05 (AB, $J = 12$, PhCH₂O); 3,92 (dd, $J = 8, 9$, CH(2) von Ile); 2,91 (s, (CH₃)₂N); 2,13 (sept., $J = 7$, CH–C(2) von D-Val(2-Me)); 1,9–1,75, 1,62–1,43, 1,25–1,0 (3m, CH(3) und CH₂(4) von Ile); 1,47 (s, CH₃–C(2) von D-Val(2-Me)); 0,97–0,87 (m, CH₃(3¹) und CH₃(5) von Ile, 2 CH₃–CH–C(2) von D-Val(2-Me)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,4, 169,7 (2s, 2 Amid-CO); 156,3 (s, Urethan-CO); 136,3, 128,5, 128,1, 128,0 (6 arom. C); 66,9 (t, PhCH₂O); 63,6 (s, C(2) von D-Val(2-Me)); 59,7 (d, C(2) von Ile); 38,0 (q, (CH₃)₂N); 37,1 (d, C(3) von Ile); 33,2 (d, CH–C(2) von D-Val(2-Me)); 25,0 (t, C(4) von Ile); 17,8 (q, CH₃–C(2) von D-Val(2-Me)); 17,6, 17,1 (2q, 2 CH₃–CH–C(2) von D-Val(2-Me)); 15,4 (q, C(3¹) von Ile); 11,2 (q, C(5) von Ile). MS: 361 (1), 333 (5), 226 (5), 225 (34), 185 (29), 176 (8), 157 (20), 115 (7), 112 (7), 108 (15), 107 (12), 92 (5), 91 (67), 87 (6), 86 (100), 79 (22), 77 (12), 73 (5), 72 (57), 70 (11), 69 (16), 65 (5), 51 (7). Anal. ber. für C₂₂H₃₅N₃O₄ (405,54): C 65,16 H 8,70, N 10,36; gef.: C 65,38, H 8,63, N 10,58.

2. Selektive Hydrolysen terminaler Amid-Gruppen. – 2.1. N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucyl-2-methylalanin (Z-Ile-Aib; **13a**). 2.1.1. *Aus der Hydrolyse von 9a*. Eine Lsg. von 200 mg (0,53 mmol) **9a** in 4 ml THF/6N HCl 1:1 wurde 24 h bei 35° gerührt, dann mit 5 ml 2N HCl versetzt und 3× mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und der Rückstand i. HV. getrocknet. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O/Hexan lieferte 173 mg (93%) **13a** als farblose Kristalle vom Schmp. 131–132°; $[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH)¹⁰⁾. IR (KBr): 3300m, 3025w, 2960m, 2930m, 2875m, 1720s, 1690s, 1650s, 1530s, 1472s, 1450w, 1384w, 1363w, 1340w, 1286w, 1265m, 1242s, 1170w, 1123w, 1040m, 1027w, 912w, 802w, 773w, 739w, 697w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (s, 5 arom. H); 6,97 (s, NH); 5,9–5,1 (br., COOH); 5,69 (d, $J = 9$, NH); 5,11 (s, PhCH₂O); 4,11 (dd, $J = 9, 7$, CH(2) von Ile); 1,95–1,70 (m, CH(3) von Ile); 1,57 (s, 2 CH₃–C(2) von Aib); 1,6–1,4, 1,25–1,0 (2m, CH₂(4) von Ile); 0,95–0,85 (m, CH₃(3¹), CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 177,3, (s, COOH); 171,5

⁹⁾ Phasenumwandlung.

¹⁰⁾ Wurde die Reaktion bei RT. durchgeführt, so lag nach 34 h neben 81% **13a** noch **9a** vor.

(s, Amid-CO); 156,8 (s, Urethan-CO); 136,1, 128,5, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 59,6 (*d*, C(2) von Ile); 56,7 (*s*, C(2) von Aib); 37,3 (*d*, C(3) von Ile); 24,8 (*t*, C(4) von Ile); 24,4, 24,2 (2*q*, 2 CH₃-C(2) von Aib); 15,2 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,1 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 351 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₂₆N₂O₅ (350,42): C 61,70, H 7,48, N 7,99; gef.: C 61,46, H 7,50, N 7,78.

2.1.2. *Aus der Hydrolyse von 9ab*. Eine Lsg. von 500 mg (1,14 mmol) **9ab** in 20 ml 6*N* HCl/THF 1:1 wurde bei RT. gerührt. Nach 4 h war laut DC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19) kein **9ab** mehr vorhanden. Nach analoger Aufarbeitung wie in *Exper. 2.1.1* wurden 380 mg (95%) **13a** gewonnen: [α]_D²² = -20,3° (*c* = 0,9, EtOH).

2.1.3. *Aus der Hydrolyse von 9ac*. Eine Lsg. von 100 mg (0,206 mmol) **9ac** in 1 ml 6*N* HCl/THF 1:1 wurde bei RT. gerührt. Nach 3,5 h war laut DC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19) kein **9ac** mehr vorhanden. Nach Zugabe von 10 ml 6*N* HCl wurde 3× mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und aus CH₂Cl₂/Et₂O/Hexan auskristallisiert: 61 mg (85%) **13a**.

2.2. *N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-2-methylalanin (Z-Ala-Aib; 13b)*. 2.2.1. *Aus der Hydrolyse von 9b*. Eine Lsg. von 600 mg (1,79 mmol) **9b** in 16 ml THF/6*N* HCl 1:1 wurde 18 h bei RT. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in *Exper. 2.1.1* beschrieben: 480 mg (87%) farbloses **13b** vom Schmp. 105,2–105,7° (CH₂Cl₂, Et₂O, Hexan); [α]_D²² = -19,6° (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3428*w*, 3340*w*, 3010*w*, 2995*w*, 2938*w*, 1715*s*, 1678*s*, 1505*s*, 1455*m*, 1385*w*, 1318*w*, 1220*m*, 1169*m*, 1070*m*, 1043*w*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 7,06 (br. *s*, NH); 5,89 (*d*, *J* = 8, NH); 5,11 (*s*, PhCH₂O); 4,30 (*m*, CH(2) von Ala); 1,52 (*s*, 2 CH₃-C(2) von Aib); 1,36 (*d*, *J* = 7, CH₃(3) von Ala). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 177,2 (*s*, COOH); 172,7 (*s*, Amid-CO); 156,4 (*s*, Urethan-CO); 136,0, 128,5, 128,2, 127,9 (6 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 56,4 (*s*, C(2) von Aib); 50,4 (*d*, C(2) von Ala); 24,6, 24,5 (2*q*, 2 CH₃-CH-C(2) von Aib); 18,2 (*q*, C(3) von Ala). CI-MS: 309 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₀N₂O₅ (308,34): C 58,43, H 6,54, N 9,09; gef.: C 58,70, H 6,40, N 9,30.

Analog wurden 1,20 g (3,58 mmol) **9b** 12 h bei 35° hydrolysiert: 1,0 g (91%) **13b**; [α]_D²² = -19,8° (*c* = 1,0, EtOH).

2.2.2. *Via Hydrolyse des Oxazol-5(4H)-ons*. Eine Lsg. von 200 mg (0,596 mmol) **9b** in 10 ml abs. Toluol wurde 8 min bei 100° mit trockenem HCl-Gas behandelt, dann wurde 15 min N₂ durch die Lsg. geleitet und auf RT. abgekühlt. Nach Filtration und Eindampfen der Mutterlauge wurde der Rückstand in 3 ml THF aufgenommen, mit 3 ml 2*N* HCl versetzt und 30 min bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 10 ml 2*N* HCl versetzt und 3× mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft, in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und durch Zugabe von Et₂O/Hexan auskristallisiert: 137 mg (75%) racemisiertes **13b**; [α]_D²² = 0 (*c* = 1,0 in EtOH).

2.3. *N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-2-methylalanin (Z-Phe-Aib; 13c)*. Eine Lsg. von 600 mg (1,46 mmol) **9c** in 12 ml THF/6*N* HCl 1:1 wurde 18 h bei 35° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in *Exper. 2.1.1* beschrieben: 530 mg (94%) **13c**; farblose Kristalle vom Schmp. 156,6–157,2° (MeOH/Et₂O/Petroläther); [α]_D²² = -7,3° (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3420*w*, 3027*w*, 3005*m*, 1735*s*, 1678*s*, 1497*s*, 1455*m*, 1392*w*, 1368*w*, 1220*m*, 1168*m*, 1052*m*, 1029*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,33 (*s*, 5 arom. H); 7,27 (*s*, 5 arom. H); 6,46 (br. *s*, NH); 5,69 (*d*, *J* = 7, NH); 5,09 (*s*, PhCH₂O); 4,55–4,35 (*m*, CH(2) von Phe); 3,15–2,95 (*m*, CH₂(3) von Phe); 1,45, 1,42 (2*s*, 2 CH₃-C(2) von Aib). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CD₃OD): 177,5 (*s*, COOH); 173,1 (*s*, Amid-CO); 158,1 (*s*, Urethan-CO); 138,4, 138,1, 130,5, 129,4, 129,3, 128,9, 128,6, 127,7 (12 arom. C); 67,6 (*t*, PhCH₂O); 57,6 (*d*, C(2) von Phe); 57,1 (*s*, C(2) von Aib); 39,3 (*t*, C(3) von Phe); 25,14, 25,1 (2*s*, 2 CH₃-C(2) von Aib). MS: 384 (7, *M*⁺), 366 (9), 276 (7), 275 (5), 255 (6), 254 (34), 249 (9), 234 (10), 233 (16), 232 (41), 231 (28), 230 (11), 215 (7), 214 (10), 211 (17), 210 (100), 203 (6). Anal. ber. für C₂₁H₂₄N₂O₅ (384,44): C 65,61 H 6,29, N 7,29; gef.: C 65,35, H 6,28, N 7,05.

2.4. *N-Benzoyloxycarbonyl-L-isoleucyl-L-aminocyclohexancarbonsäure (Z-Ile-Ach; 13g)*. 2.4.1. *Aus der Hydrolyse von 9g*. Eine Lsg. von 200 mg (0,479 mmol) **9g** in 6 ml THF/6*N* HCl 1:1 wurde bei RT. gerührt. Nach 15 h war laut DC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:13) kein **9g** mehr vorhanden. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu *Exper. 2.1.1*: 180 mg (96%) farbloses **13g** vom Schmp. 70,5–71,5° (Et₂O/Petroläther); [α]_D²² = -21,9° (*c* = 1,0, EtOH). IR (CHCl₃): 3500*w*, 3425*w*, 3415*w*, 3005*w*, 2960*m*, 2935*m*, 2860*m*, 1712*s*, 1681*m*, 1503*s*, 1462*m*, 1453*m*, 1401*w*, 1384*w*, 1336*w*, 1287*m*, 1234*m*, 1158*w*, 1131*w*, 1088*w*, 1039*w*, 1028*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 6,48 (br. *s*, NH); 5,56 (*d*, *J* = 9, NH); 5,13, 5,10 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,02 (*dd*, *J* = 7, 9, CH(2) von Ile); 2,2–0,9 (*m*, 10 H von Ach, CH(3), CH₂(4) von Ile); 0,95 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹) von Ile); 0,89 (*t*, *J* = 8, CH₃(5) von Ile). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 176,9 (*s*, COOH); 171,9 (*s*, Amid-CO); 156,8 (*s*, Urethan-CO); 136,1, 128,4, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 59,7 (*d*, C(2) von Ile); 59,1 (*s*, C(2) von Ach); 36,8 (*d*, C(3) von Ile); 32,1, 31,7, 25,1, 24,6, 21,3 (5*t*, 5*C* von Ach, C(4) von Ile); 15,3 (*q*, C(3¹) von Ile); 11,1 (*q*, C(5) von Ile). CI-MS: 391 ([*M*+1]⁺). Anal. ber. für C₂₁H₃₀N₂O₅ (390,48): C 64,60 H 7,74, N 7,17; gef.: C 64,40, H 7,93, N 7,31.

2.4.2. *Aus der Hydrolyse von 9gb*. Eine Lsg. von 700 mg (1,58 mmol) **9gb** in 18 ml THF/6*N* HCl 1:1 wurde bei RT. gerührt. Nach 1 h war laut DC kein **9gb** mehr vorhanden. Die Aufarbeitung erfolgte wie in *Exper. 2.1.1* beschrieben: 560 mg (91%) **13g**.

2.5.1. *N*-Benzyloxycarbonyl-*L*-alanin-2-methylalanin-methylester (Z-Ala-Aib-OCH₃; **17b**). 2.5.1. Aus der Solvolysse von **9b**. Eine Lsg. von 150 mg (0,447 mmol) **9b** in 4 ml HCl/MeOH (3N) wurde bei RT. 4 h gerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 2N HCl ausgeschüttelt. Trocken der org. Phase über Na₂SO₄, Eindampfen und Destillation im Kugelrohr i.HV. bei 180°/0,001 Torr lieferten 128 mg (89%) farbloses, öliges **17b**; $[\alpha]_D^{25} = -23,0^\circ$ ($c = 1,2$, EtOH). IR (CHCl₃): 3433w, 3340w, 3002w, 2952w, 1730s, 1681s, 1500s, 1454m, 1386w, 1367w, 1343w, 1315w, 1287m, 1220m, 1157m, 1070m, 1029w, 978w. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 7,33 (s, 5 arom. H); 6,90 (br. s, NH); 5,66 ($d, J = 8$, NH); 5,11 (s, PhCH₂O); 4,26 (m, CH(2) von Ala); 3,70 (s, CH₃O); 1,50 (s, 2 CH₃-C(2) von Aib); 1,36 ($d, J = 7$, CH₃(3) von Ala). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 174,7 (s, Ester-CO); 171,5 (s, Amid-CO); 155,9 (s, Urethan-CO); 136,2, 128,4, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 66,9 (t, PhCH₂O); 56,4 (s, C(2) von Aib); 52,5 (q, CH₃O); 50,5 (d, C(2) von Ala); 24,7, 24,6 (2q, 2CH₃-C(2) von Aib); 18,4 (q, C(3) von Ala). CI-MS: 323 ($[M+1]^+$). Anal. ber. für C₁₆H₂₂N₂O₅ (322,36): C 59,62 H 6,88, N 8,69; gef.: C 59,34, H 7,04, N 8,81.

2.5.2. Aus der Methylierung von **13b**. Eine Lsg. von 90 mg (0,292 mmol) **13b** in 3 ml EtOH wurde mit 50 mg (0,154 mmol) Cs₂CO₃ versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT. wurde eingedampft und i.HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in 4 ml DMF aufgenommen, mit 50 mg (0,352 mmol) CH₃I versetzt und 30 min bei RT. gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft, der Rückstand in Et₂O/CH₂Cl₂ 5:2 suspendiert, filtriert und wiederum eingedampft. Destillation im Kugelrohr bei 180°/0,001 Torr lieferte 89 mg (95%) öliges **17b**; $[\alpha]_D^{25} = -23,6^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

2.5.3. Aus konventioneller Synthese. Bei -20° wurden 6 ml (148 mmol) MeOH tropfenweise unter Rühren mit 1,60 ml (22 mmol) SOCl₂ versetzt. Darauf wurde portionenweise 2,06 g (20 mmol) 2-Methylalanin zugegeben und auf 40° aufgewärmt. Nach 3 h Rühren bei 40° wurde noch 14 h bei RT. gerührt, dann überschüssiges MeOH i.RV. abdestilliert und der Rückstand aus MeOH/Et₂O auskristallisiert: 2,83 g (92%) 2-Methylalanin-methylester-hydrochlorid (**19**), farblose Kristalle vom Schmp. 185–185,5°. IR (KBr): 3426 (br.), 2962s (br.), 2780s, 2653m, 2579s, 2512w, 2461w, 2030w, 1695s, 1591s, 1518s, 1469m, 1437m, 1388w, 1366w, 1318s, 1237s, 1195s, 1177s, 1084w, 977w, 878m, 796w, 770w. ¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD): 4,88 (br. s, 3 saure H); 3,86 (s, CH₃O); 1,60 (s, 2 CH₃-C(2) von Aib). MS: 102 (3), 58 (100). Anal. ber. für C₅H₁₂ClNO₂ (153,61): C 39,10, H 7,87, N 9,12; gef.: C 39,15, H 7,74, N 9,36.

Zur Freisetzung der Amino-Komponente wurden 384 mg (2,5 mmol) **19** in 1 ml abs. DMF aufgenommen und mit 253 mg (2,5 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Gleichzeitig wurde eine Lsg. von 1,12 g (5,0 mmol) Z-Ala in 6 ml abs. CH₂Cl₂ bei 0° mit 520 mg (2,52 mmol) DCC versetzt und 10 min bei 0° gerührt. Darauf wurden die beiden Lsg. vereinigt und 16 h bei RT. gerührt. Nach der Zugabe von 6 ml Et₂O wurde filtriert, die Mutterlauge eingedampft, in CH₂Cl₂ aufgenommen und je 2× mit ges. NaHCO₃-Lsg., 2N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 180°/0,001 Torr destilliert: 730 mg (91%) **17b**; $[\alpha]_D^{25} = -23,0^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Anal. gef.: C 59,49, H 6,87, N 8,70.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. A. Gorin, T. M. Balasubramanian, Th. J. Cicero, J. Schwietzer, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1113; A. Komoriya, I. M. Chaiken, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2599; M. Goodman, *Biopolymers* **1985**, *24*, 137; Y. Miyashita, Y. Takahashi, C. Takayama, K. Sumi, K. Nakatsuka, T. Ohkubo, H. Abe, S. Sasaki, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 906.
- [2] P. M. Hardy, A. Goldsmith, R. Cotton, in 'Peptides 1984, Proc. of the 18th European Peptide Symposium', Ed. U. Ragnarsson, Almquist u. Wiksell Int., Stockholm, 1984, S. 121; P. Cordopatis, D. Gatos, D. Theodoropoulos, J. Mizrahi, D. Regoli, E. Escher, *ibid.* S. 349.
- [3] D. H. Rich, J. Singh, in 'The peptides', Eds. E. Gross und J. Meienhofer, Academic Press, London, 1979, S. 241.
- [4] D. Obrecht, B. Scholl, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 465; D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1921; *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 273.
- [5] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [6] R. C. Pandey, H. Meng, J. C. Cook, Jr., K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5203; E. Benedetti, A. Bavoso, B. Di Blasio, V. Pavone, C. Pedone, C. Toniolo, G. M. Bonora, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 7951.
- [7] G. Jung, H. Brückner, H. Schmitt, in 'Structure and Activity of Natural Peptides', Eds. W. Voelter und G. Weitzel, De Gruyter, Berlin, 1981, S. 75; H. Brückner, W. A. König, M. Greiner, G. Jung, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 508.

- [8] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 482; D. Obrecht, Dissertation Universität, Zürich, 1983.
- [9] P. Wipf, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [10] M. Bergmann, L. Zervas, *Biochem. Z.* **1929**, *203*, 280.
- [11] M. Dzieduszycka, M. Smulkowski, E. Tazsner, *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1095.
- [12] M. Goodman, L. Lcvine, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2918; M. Goodman, C. Glaser, *Chem. Eng. News* **1968**, *46*, 40.
- [13] S.-S. Wang, B.F. Gisin, D.P. Winter, R. Makofske, I.D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1286.
- [14] M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109.
- [15] H. Hagenmaier, H. Frank, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1972**, *353*, 1973.
- [16] P. Wipf, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [17] M.A. Ondetti, A. Deer, J.T. Sheehan, J. Pluscec, O. Kocy, *Biochemistry* **1968**, *7*, 4069.
- [18] M. Bodanszky, J.Z. Kwei, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1978**, *12*, 69.
- [19] R.A. Cox, L.M. Druet, A.E. Klausner, T.A. Modro, P. Wan, K. Yates, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1568; H.M. Grant, P. McTigue, D.G. Ward, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 2211.
- [20] R.B. Homer, C.D. Johnson, in J. Zabicky's 'The Chemistry of Amides', Ed. S. Patai, Interscience, London, 1970, S. 188.
- [21] P. Deslongchamps, 'Stereolectronic Effects in Organic Chemistry', Pergamon Press, Oxford, 1983.
- [22] G.J. McGarvey, J.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1435; P. Caramella, N.G. Rondan, M.N. Paddon-Row, K.N. Houk, *ibid.* **1981**, *103*, 2438; R. Huisgen, P.H.J. Ooms, M. Mingin, N.L. Allinger, *ibid.* **1980**, *102*, 3951; B. Fraser-Reid, D.B. Tulshian, R. Tsang, D. Lowe, P.M. Gross, V.G.S. Box, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4579.
- [23] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765; L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert, in 'Iminium Salts in Organic Chemistry', Eds. H. Böhme und H.G. Viehe, Wiley Interscience, New York, 1976, Part 1, S. 421.