

17. Anwendung der Azirin/Oxazolone-Methode in der Peptid-Chemie: Synthese von Modell-Tripeptiden

von Peter Wipf¹⁾ und Heinz Heimgartner*

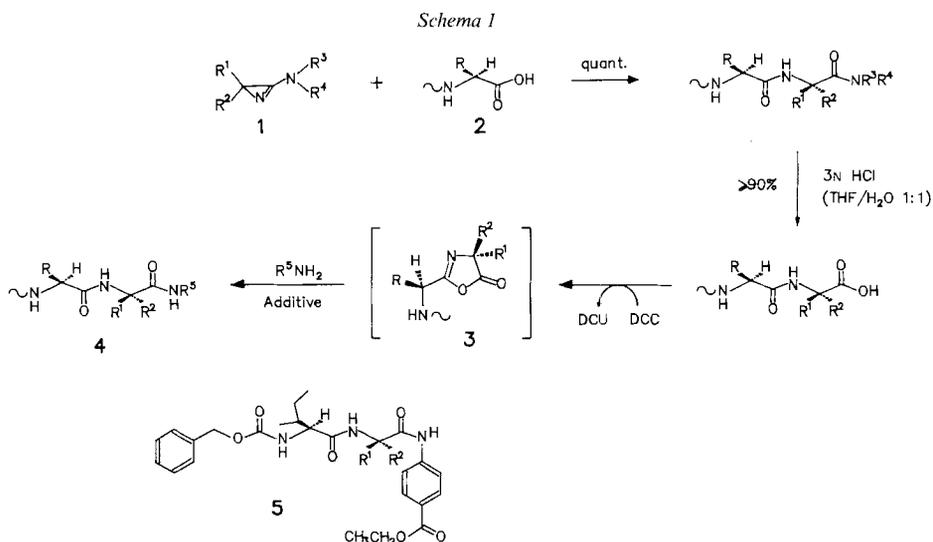
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(26. X. 87)

The Azirine/Oxazolone Method in Peptide Chemistry: Synthesis of Tripeptide Models

Tripeptides **5**, containing an α,α -disubstituted α -amino acid and ethyl *p*-aminobenzoate, were synthesized in high yield by application of the azirine/oxazolone method (Table 2). In this versatile approach for the incorporation of disubstituted residues into the peptide chain, *N*-protected peptides or amino acids are coupled with 2,2-dialkyl-3-amino-2*H*-azirines and, after the selective hydrolysis of the newly formed C-terminal amid bond, further condensed with amino components *via in situ* generated oxazole-5(4*H*)-ones in the presence of additives (Scheme 1). A comparison with conventional procedures clearly demonstrates the advantages of this new method that works equally well with β -branched, cyclic, or acyclic disubstituted amino acids.

1. Einleitung. – Infolge der sterischen Hinderung durch die α -ständigen Substituenten versagen bei α,α -disubstituierten α -Aminosäuren viele klassische Kupplungsmethoden der Peptid-Chemie vollständig [1–5]. Bei der Azirin/Oxazolone-Methode dagegen erfolgt die Einführung der disubstituierten Aminosäuren quantitativ durch Umsetzung von **2** mit 2,2-Dialkyl-3-amino-2*H*-azirinen **1** und die Weiterkondensation mit Amino-Komponenten *via* Oxazol-5(4*H*)-one **3** unter Einwirkung von Additiven [6–8] (Scheme 1). Dieses



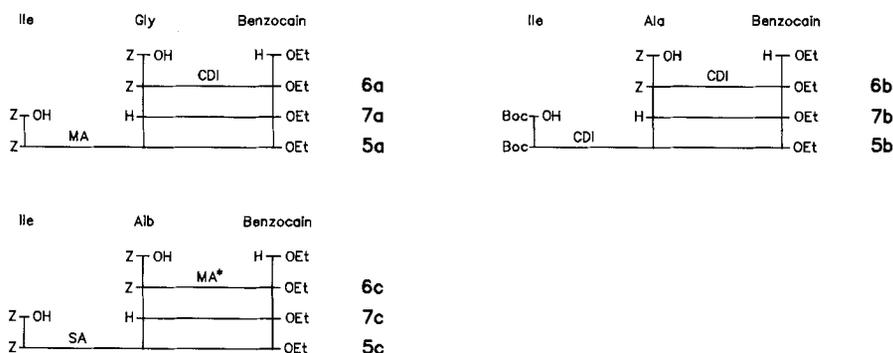
¹⁾ Teil der Dissertation von P. W., Universität Zürich, 1987.

neue Verfahren ermöglicht somit den schnellen Zugang zu mit α,α -disubstituierten Bausteinen modifizierten Peptiden **4**, die dank ihrer konformationellen Eigenschaften von grossem Interesse sind [9–11].

Die Tripeptid-Sequenz Ile-Ala-Benzocain²⁾ **5** (Benzocain = 4-Aminobenzoessäure-ethylester) wurde als Zielstruktur für die Anwendung der Azirin/Oxazolone-Methode in der Peptid-Synthese ausgewählt. Ihre Zusammensetzung, die sterisch gehinderte, β -verzweigte Aminosäure Isoleucin am N-Terminus und der nur schwach nucleophile, elektronisch desaktivierte 4-Aminobenzoessäure-ethylester am C-Terminus, erlaubt den Vergleich mit konventionellen Methoden.

2. Synthesen nach konventionellen Verfahren. – Um den Vergleich mit herkömmlichen Synthesemethoden anstellen zu können und um Referenzmaterial zu erhalten (s. [6] [8]) wurden Z-Ile-Gly-Benzocain (**5a**), Boc-Ile-Ala-Benzocain (**5b**) sowie Z-Ile-Aib-Benzocain (**5c**) auf etabliertem Wege (**8**→**6**→**7**→**5**) synthetisiert (*Schema 2*; Aib = 2-Aminoisobuttersäure). Die Kupplung von Z-Gly (**8a**) bzw. Z-Ala³⁾ (**8b**) mit Benzocain (**9**; s. unten, *Schema 3*) erfolgte *via* das *in situ* hergestellte Imidazolid [15] in 95 bzw. 73% Ausbeute. Das Carbonyldiimidazol-Verfahren (= CDI) versagte jedoch völlig bei der Umsetzung von Z-Aib³⁾ (**8c**) mit **9** (*Tab. 1*). Auch nach 48 h Reaktionszeit lag in der Lösung nur das Z-Aib-Imidazolid vor. Bei der Kupplung *via* das gemischte Anhydrid (mit Chloroameisensäure-ethylester oder -isobutylester, MA, [16]) wurde **6c** zwar in 53% Ausbeute erhalten, musste jedoch chromatographisch von einem Urethan-Nebenprodukt abgetrennt werden. Erst das gemischte Anhydrid mit Methansulfonylchlorid (MA*)⁴⁾ lieferte das gewünschte Produkt **6c** frei von Nebenprodukten in 52% Ausbeute.

Schema 2^{a)}



^{a)} CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol; MA = gemischtes Anhydrid mit Chloroameisensäure-estern; MA* = gemischtes Anhydrid mit Methansulfonylchlorid; SA = symmetrisches Anhydrid.

²⁾ Nach Untersuchungen von Šorm *et al.* [12] besitzen einfache Peptid-Derivate wie der Isoleucylalanyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (= Ile-Ala-Benzocain) strukturelle Ähnlichkeit mit Juvenil-Hormon-Analoga, die aus Monoterpenen und in 4-Stellung substituierten Aromaten aufgebaut sind (vgl. [13]). Wird der Ile-Rest gegen eine 2-Chloroisobutyryl-Gruppe ausgetauscht, so erhält man ein Derivat, von dem bereits 1 mg genügt, um 2 Tonnen Insekten der Familie Pyrrhocoridae durch Störung der Larvenumwandlung zu vernichten [14].

³⁾ Die Herstellung von Z-Ile (**8d**), Z-Ala (**8b**) und Z-Aib (**8c**) erfolgte in hohen Ausbeuten aus den Aminosäuren und Z-Cl in einer Dioxan/NaOH Lösung (s. *Exper. Teil*).

⁴⁾ In der Literatur bekannt sind Kupplungsvarianten mit SO₃/DMF [17] und TsCl [18].

Tab. 1. Kupplungsvarianten zur konventionellen Synthese von Z-Ile-Aib-Benzocain (5c)

| Kupplung | | | Ausbeute ^{b)} | isolierte Nebenprodukte |
|----------|---------------|-------------------|------------------------|---|
| von | mit | via ^{a)} | | |
| Z-Aib | Benzocain | CDI | 0% | (Z-Aib-Imidazolid) |
| Z-Aib | Benzocain | MA | 53% | CH ₃ CH ₂ OCO-Benzocain 30% |
| Z-Aib | Benzocain | MA* | 52% | – |
| Z-Ile | Aib-Benzocain | CDI | 10% | – |
| Z-Ile | Aib-Benzocain | MA | 11% | CH ₃ CH ₂ OCO-Aib-Benzocain 40% |
| 2 Z-Ile | Aib-Benzocain | SA | > 77% | – |

a) CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol; MA = gemischtes Anhydrid mit Chloroameisensäure-estern; MA* = gemischtes Anhydrid mit Methansulfonylchlorid; SA = symmetrisches Anhydrid.

b) Die Totalausbeuten dieser Synthesen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Die Abspaltung des Z-Restes von Z-Gly-Benzocain (**6a**) und Z-Ala-Benzocain (**6b**) in HBr/AcOH lieferte die Amino-Komponenten **7a** (92%) bzw. **7b** (97%), während Aib-Benzocain (**7c**) nur durch Hydrogenolyse der Z-Schutzgruppe von **6c** erhalten werden konnte.

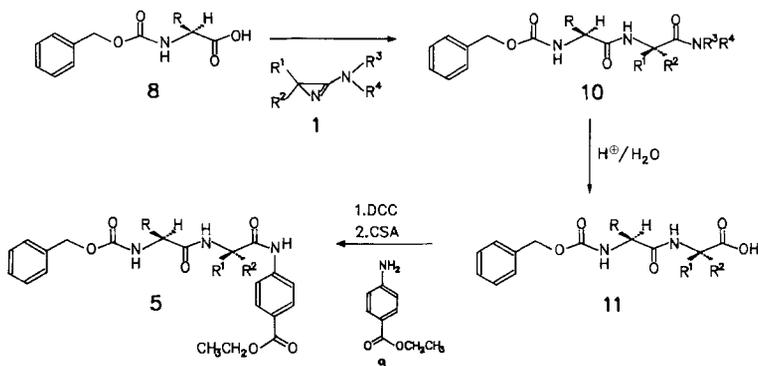
Die Kupplung mit Z-Ile³⁾ (**8d**) bzw. Boc-Ile erfolgte bei **7a** *via* das gemischte Anhydrid in 88% Ausbeute zu **5a** und bei **7b** *via* das Imidazolid in 90% Ausbeute zu **5b**. Diese beiden Verfahren lieferten bei der Kupplung von **7c** nur 10 bzw. 11% des gewünschten Produktes **5c**. Wiederum wurden beim MA-Verfahren 40% Urethan-Nebenprodukt isoliert, das aus dem Angriff der Amino-Komponente an die 'falsche' (Kohlensäure-) Carbonyl-Gruppe des gemischten Anhydrids hervorgeht (Tab. 1). Das Auftreten dieses Nebenproduktes beim MA-Verfahren ist typisch für sterisch gehinderte Amino-Komponenten [19]. Bei symmetrischen Anhydriden (SA, [20]) ist eine 'falsche' Regioselektivität ausgeschlossen, und dieses Verfahren erwies sich als das klar beste zur Kupplung von Urethan-geschützten Aminosäuren an α,α -disubstituierte Amino-Komponenten. Es lieferte das gewünschte Tripeptide **5c** in einer Ausbeute von 77% (ausgehend von **6c**, vgl. auch [8]).

3. Synthesen nach dem Azirin/Oxazolone-Verfahren. – Der auf dem Einsatz von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** basierende Syntheseweg zu den Zielverbindungen **5** ist in Schema 3 dargestellt. Die Kupplungsausbeuten der *N*-geschützten Aminosäuren **8** mit den Azirinen **1** waren durchwegs quantitativ (95–100%, Tab. 2); die Dipeptid-amide **10** konnten ebenfalls in sehr hohen Ausbeuten (90–98%) selektiv C-terminal gespalten werden (vgl. [8]). Die Weiterkondensation mit **9** *via* Oxazol-5(4*H*)-one unter Campher-10-sulfonsäure (CSA)-Katalyse (vgl. [6]) lieferte in mittleren bis sehr guten Ausbeuten (68–95%) die spektroskopisch einheitlichen Zielverbindungen **5**. Diastereoisomeres Material konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Zum Vergleich sind in Tab. 2 auch die Totalausbeuten der auf etabliertem Wege synthetisierten **5a–c** angegeben.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration an C(2) der disubstituierten Aminosäure von **5h** und **5i** erfolgte aufgrund der Röntgen-Kristallstrukturanalyse von **5h**. Durch Korrelation mit den CD-Spektren, den HPLC-Retentionszeiten und dem Kristallisationsverhalten von **5h** und **5i** wurden auch die Konfigurationen der Verbindungen **5f** und **5g** sowie **5l** und **5m** zugeordnet [21].

Schema 3



Tab. 2. Nach dem Azirin/Oxazolone-Verfahren synthetisierte Modell-Tripeptide 5

| Produkt | R | R ¹ | R ² | Ausbeuten [%] | | | Total |
|------------------|---|---|---|--------------------|----------------------|------------------|------------------|
| | | | | 8→10 ^{a)} | 10 ^{a)} →11 | 11→5 | |
| 5a | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | H | H | | | | 77 ^{b)} |
| 5b ^{c)} | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | H | CH ₃ | | | | 64 ^{b)} |
| 5c | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ | CH ₃ | | | | 40 ^{b)} |
| 5c | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ | CH ₃ | 99 | 93 | 85 | 78 |
| 5d | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 100 | 91 | 72 ^{d)} | 66 |
| 5e | PhCH ₂ | CH ₃ | CH ₃ | 100 | 94 | 68 | 64 |
| 5f | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ | CH ₃ CH ₂ | 98 | 98 | 93 | 89 |
| 5g | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ CH ₂ | CH ₃ | 98 | 98 | 93 | 89 |
| 5h | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ | (CH ₃) ₂ CH | 100 | 95 | 71 | 67 |
| 5i | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | (CH ₃) ₂ CH | CH ₃ | 100 | 95 | 77 | 73 |
| 5k | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | 95 | 96 | 86 | 78 |
| 5l | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | CH ₃ | PhCH ₂ | 99 | 96 | 95 | 90 |
| 5m | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | PhCH ₂ | CH ₃ | 99 | 96 | 95 | 90 |
| 5n | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | -(CH ₂) ₃ - | | 97 | 90 | 81 | 71 |
| 5o | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | -(CH ₂) ₄ - | | 100 | 95 | 85 | 81 |
| 5p | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | -(CH ₂) ₅ - | | 97 | 91 | 77 | 68 |
| 5q | CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃), (S) | -(CH ₂) ₆ - | | 100 | 96 | 93 | 89 |

^{a)} Die Verbindungen **10c-q** tragen die Substituenten $R^3 = R^4 = CH_3$; für **10n'** und **10o'** sind $R^3, R^4 = CH_3, Ph$ (s. *Exper. Teil*).

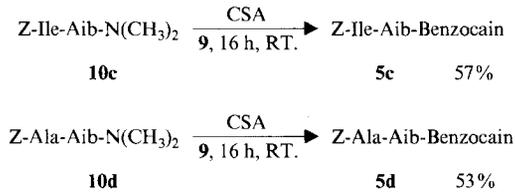
^{b)} Nach konventionellen Verfahren hergestellt, s. *Kap. 2*.

^{c)} **5b** trägt an Stelle einer Z- eine Boc-Schutzgruppe.

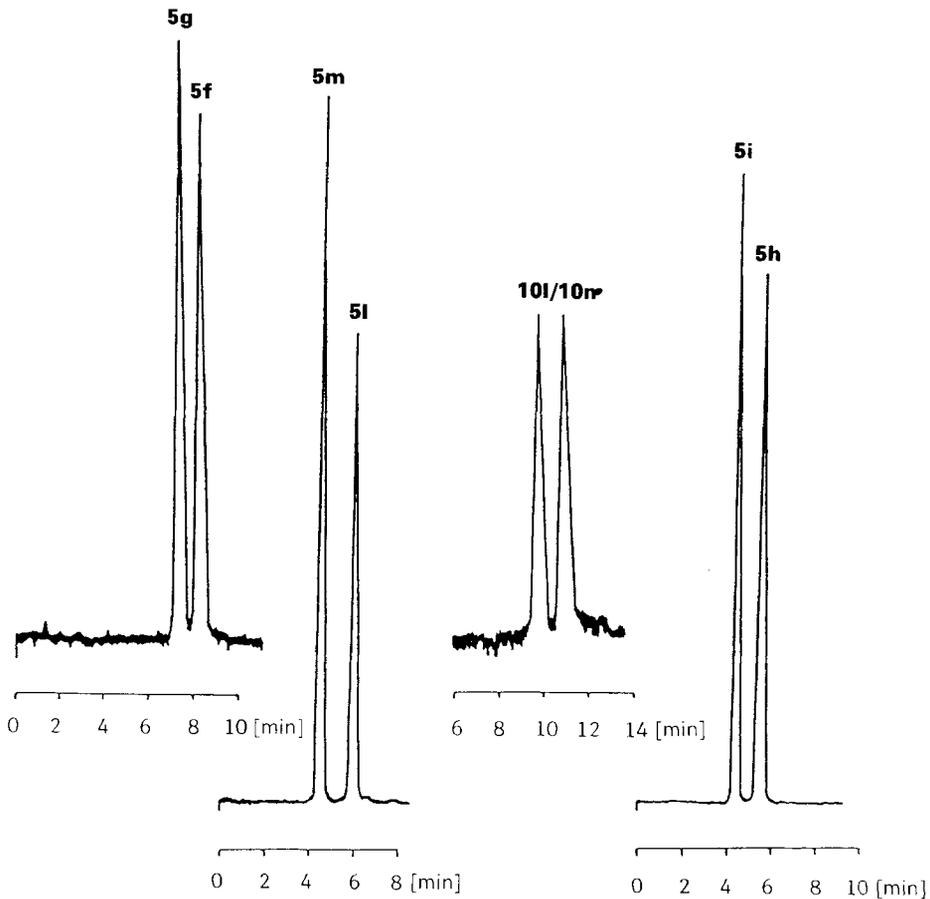
^{d)} Als Nebenprodukt wurden noch 21 % Imidazol-5(4*H*)-on-Derivat isoliert, dessen Bildung durch den nucleophilen Angriff des Benzocains an C(2) des intermediären Oxazol-5(4*H*)-ons erklärt werden kann [21].

4. Direkte Umamidierung der Dipeptid-amide. – Die Dipeptid-amide **10c** und **10d** konnten auch ohne Hydrolyse und anschliessende Cyclisierung zum Oxazol-5(4*H*)-on direkt mit Benzocain (**9**) zu den Tripeptiden **5** umamidiert werden (*Schema 4*). Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine Gleichgewichtsreaktion *via* intermediäre Oxazol-5(4*H*)-one, da bei der Umsetzung von **5c** mit CSA und Me₃NH mittels DC die Rückbildung von **10c** nachgewiesen wurde. Für das intermediäre Auftreten der Oxazol-5(4*H*)-one spricht neben der bekannten Reaktionsträgheit von Aib-Estern gegenüber Nu-

Schema 4



cleophilen [3] auch der Befund, dass im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des aus **10c** direkt synthetisierten **5c** ca. 20% des D-Ile-Isomeren festgestellt wurden. Möglicherweise kann diese unter extrem milden Bedingungen ablaufende Umamidierung auch synthetisch genutzt werden, z. B. zur direkten Cyclisierung von Oligopeptiden mit endständigen α,α -disubstituierten Aminosäure-amiden zu Cyclopeptiden (vgl. dazu [22]).



Figur. HPLC der Gemische **5f/5g**, **5h/5i**, **5l/5m** und **10l/10m**. Anal. Säule: Nucleosil 50-5 (200 × 8 × 4 mm); Hexan/ CHCl_3 /EtOH 79:20:1, 2 ml/min, 80 bar; Detektion bei 270 nm.

5. Analytische und präparative Epimerentrennung. – Bei der Umsetzung von unsymmetrisch substituierten, racemischen 3-Amino-2*H*-azirinen mit Aminosäuren oder Peptiden fallen Epimerengemische an, die auf einer Stufe der Synthese getrennt werden müssen. Als Methoden bieten sich dafür die fraktionierte Kristallisation oder die Trennung mittels HPLC an.

Die Dipeptide **10h** und **10i** konnten mittels fraktionierter Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O nach je 3 Kristallisationsschritten epimerenrein erhalten werden (Reinheitskriterium ¹H-NMR). Bei **10f** und **10g** wurde jedoch auf diese Weise nur **10g** epimerenrein erhalten, während **10f** immer im Gemisch mit **10g** vorlag. Die D,L-Isovalin- sowie 2-Methyl-D,L-phenylalanin-Derivate **5f/5g** bzw. **5l/5m** wurden daher mittels HPLC getrennt.

Die *Figur* zeigt die analytischen HPLC von **5h/5i**, **5f/5g**, **5l/5m** und **10i/10m**. Sowohl auf der Dipeptid-amid- als auch auf der Tripeptid-Stufe ist eine Basislinientrennung der Epimeren möglich, wobei jedoch die quantitative Säulenbelastbarkeit im Falle der Dipeptid-amide **10** deutlich geringer ist. Die präparative Trennung mittels HPLC erfolgte deshalb auf der Tripeptid-Stufe, d.h. mit **5f/5g** bzw. **5l/5m**, wobei jeweils ca. 300 mg aufgetrennt wurden.

Bei den Epimeren mit den kürzeren Retentionszeiten im HPLC scheint es sich um die L-Ile,D-(α,α -disubst. AS)-Diastereoisomeren zu handeln. Diese Zuordnung wurde auf der Basis der Retentionszeiten von **5h** und **5i** getroffen, deren Konfiguration durch die Röntgenstrukturanalyse von **5h** eindeutig bestimmt werden konnte. Sie wurde anhand der CD-Spektren verifiziert, die für die jeweiligen L,D- bzw. L,L-Diastereoisomeren einen ähnlichen Verlauf zeigen [21]. Zudem entsprechen sich die Kristallisationseigenschaften von **10i** und **10g**, die beide in CH₂Cl₂/Et₂O bedeutend weniger gut löslich sind als die L,L-Epimeren **10h** und **10f**.

6. Zusammenfassung. – Der Einsatz von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** in der Peptid-Synthese zeichnet sich gegenüber den etablierten Verfahren neben der einfachen Synthesestrategie vor allem durch die deutlich erhöhten Ausbeuten aus. So lag die Total-Ausbeute des mittels der Azirin/Oxazolone-Methode hergestellten Tripeptids **5c** immer noch um einen Faktor 2 über der Ausbeute der sorgfältig optimierten konventionellen Synthese von **5c**! Wie der Vergleich mit den Tripeptiden **5a** und **5b** zeigt, erreicht diese Azirin/Oxazolone-Methode, deren Optimierung in [6] [8] beschrieben wurde, bei einer grossen Anzahl α,α -disubstituierter Aminosäuren sogar noch bessere Ergebnisse als die gebräuchlichen Verfahren bei natürlichen Aminosäuren.

Die Modell-Tripeptide **5**, die sich zumeist nur im Typ der disubstituierten Aminosäure unterscheiden, dienten im folgenden zur Bestimmung und zum Vergleich der konformationellen Eigenschaften der α,α -disubstituierten α -Aminosäuren (s. [21]).

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. Hexan wurde über CaH₂, Et₂O und THF über Na/Benzophenon, AcOEt und CH₂Cl₂ über CaCl₂ destilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Abkürzungen und Numerierung der Peptide gemäss IUPAC/IUB-Kommission [24]. Die Peptidgrösse-Bezeichnung erfolgte nach dem Vorschlag von *Bodanszky* [25].

Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer bei 20–60°/50 Torr. Destillation kleiner Substanzmengen im Kugelrohr (Angabe der Luftbadtemp.). Anal. DC: Kieselgel 60 F_{254} (Merck), Fertigfolien. Säulenchromatographie: Kieselgel Merck 60, 0,040–0,063 mm. 'Flash'-Chromatographie [23]: Kieselgel Merck 60, 0,040–0,063 mm. HPLC: analytische Trennungen, s. *Figur*; präp. Trennungen: *Nucleosil 50-7* (250 × 1,2" × 10 mm), Hexan/CHCl₃/Et₂O 79:20:1, 12 ml/min, 65 bar, Detektion bei 270 nm. Schmp.: *Mettler-FP*-Gerät. $[\alpha]_D$ -Werte: *Zeiss-LEP-A₂*-Gerät bei 20–22°. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-297*- oder *Perkin-Elmer-781*-Gerät; Angaben in cm⁻¹. NMR-Spektren: *Varian-EM-390*-(¹H, 90 MHz), *Varian-XL-200*-(¹H, 200 MHz; ¹³C, 50,4 MHz), *Varian-XL-100*-(¹³C; 25,2 MHz) und *Bruker-AM-400*-Gerät (¹H, 400 MHz); chemische Verschiebungen (¹³C: aus ¹H-entkoppelten Spektren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz; Multiplizität der ¹³C-Signale im 'off-resonance'- oder DEPT-Spektrum. MS: *Varian-MAT-711*- oder *Varian-MAT-112*-Gerät bei 70 eV (Direkteinlass); chemische Ionisation (CI) mit Reaktandgas 2-Methylpropen; Angaben in *m/z* (> 5%, ausser Molekülion, ab *m/z* 50). Abkürzungen: Acb = 1-Aminocyclobutancarbonsäure, Ach = 1-Aminocyclohexancarbonsäure, Acp = 1-Aminocyclopentancarbonsäure, Acs = 1-Aminocycloheptancarbonsäure, Aib = 2-Methylalanin (= 2-Aminoisobuttersäure), Benzocain = 4-Aminobenzoensäure-ethylester, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl-, CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol, CSA = Campher-10-sulfonsäure (β), DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, Gly(2,2-Pr₂) = 2,2-Dipropylglycin, Iva = L-2-Ethylalanin (= L-Isovalin, (2*S*)-Konfiguration), D-Iva = D-2-Ethylalanin (= D-Isovalin, (2*R*)-Konfiguration), Z = Benzyloxycarbonyl-, Phe(2-Me) = 2-Methyl-L-phenylalanin ((2*S*)-Konfiguration), D-Phe(2-Me) = 2-Methyl-D-phenylalanin ((2*R*)-Konfiguration), Val(2-Me) = 2-Methyl-L-valin ((2*S*)-Konfiguration), D-Val(2-Me) = 2-Methyl-D-valin ((2*R*)-Konfiguration). Synthese und spektroskopische Daten der Verbindungen **5c–e**, **5h**, **5i**, **5o** s. [6]; Synthese und spektroskopische Daten der Verbindungen **10c–e**, **10h**, **10i**, **10n–q**, **11c–e** und **11p** s. [8].

Allgemeine Arbeitsvorschriften. AAV A: Eine Lsg. von 10 mmol Z-Ile (**8d**) in 50 ml Et₂O wurde bei 0° mit 11 mmol Azirin **1** versetzt und 0,5–6 h bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 50 ml Petrolether versetzt, kurz gerührt und ausgefallenes Dipeptid-amid abfiltriert. Die Mutterlauge wurde eingedampft, in wenig Et₂O aufgenommen und weiteres Dipeptid-amid durch Zugabe von Petrolether auskristallisiert. *AAV B:* Eine Lsg. von 5 mmol Dipeptid-amid in 50 ml 3*N* HCl (THF/H₂O 1:1) wurde 1–24 h bei RT. oder 35° gerührt. Darauf wurde mit 10 ml 2*N* HCl versetzt und 3 × mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft.

1. Dipeptide 10. – 1.1. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucin (Z-Ile; **8d**). Eine Lsg. von 10,3 g (78,5 mmol) L-Isoleucin in 75 ml 2*N* NaOH/Dioxan 2:1 wurde bei 0° unter intensivem Rühren mit 27,4 g (80,3 mmol) Chlorameisensäure-benzylester (ClCOOCH₂Ph, 50% in Toluol) versetzt, wobei der pH durch Zutropfen von 20 ml 4*N* NaOH leicht basisch gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 50 ml Et₂O versetzt, die H₂O-Phase abgetrennt und im Eisbad mit 6*N* HCl angesäuert. Extraktion mit Et₂O (3 ×), Trocknen der org. Phasen (Na₂SO₄) und Eindampfen lieferten 20,1 g (97%) öliges **8d**, das als Mischung mit 20% Dioxan eingesetzt wurde. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 9,74 (*s*, COOH); 7,37 (*s*, 5 arom. H); 5,47 (*d*, *J* = 9, NH); 5,13 (*s*, PhCH₂O); 4,5–4,3 (*m*, CH(2)); 2,1–1,8 (*m*, CH(3)); 1,6–1,0 (*m*, CH₂(4)); 1,0–0,8 (*m*, CH₃(3¹), CH₃(5)).

1.2. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-L-alanin (Z-Ala; **8b**). Eine Lsg. von 17,8 g (200 mmol) L-Alanin in 225 ml 2*N* NaOH/Dioxan 2:1 wurde analog 1.1 mit 71,7 g (210 mmol) ClCOOCH₂Ph (50% in Toluol) umgesetzt; 39,3 g (88%) farbloses **8b**. Schmp. 81,5–82,5° (AcOEt/Petrolether 1:5). $[\alpha]_D = -14,3^\circ$ (*c* = 4,3, AcOH). IR (CHCl₃): 3441*m*, 3335*m* (br.), 1721*s*, 1515*s*, 1457*s*, 1418*m*, 1395*s*, 1302*m*, 1239*m*, 1068*s*, 917*w*, 839*w*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 10,37 (*s*, COOH); 7,37 (*s*, 5 arom. H); 5,52 (*d*, *J* = 9, NH); 5,13 (*s*, PhCH₂O); 4,5–4,3 (*m*, CH(2)); 1,44 (*d*, CH₃(3)). Anal. ber. für C₁₁H₁₃NO₄ (223,23): C 59,19, H 5,87, N 6,27; gef.: C 58,85, H 5,70, N 6,15.

1.3. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-methylalanin (Z-Aib; **8c**). Eine Lsg. von 15,0 g (145 mmol) 2-Methylalanin in 150 ml 2*N* NaOH/Dioxan 2:1 wurde analog 1.1 mit 51,2 g (150 mmol) ClCOOCH₂Ph (50% in Toluol) umgesetzt; 27,9 g (81%) farbloses **8c**. Schmp. 74,5–75,5° (AcOEt/Petrolether). IR (CHCl₃): 3445*w*, 3032*w*, 2992*w*, 1721*s*, 1505*s*, 1460*m*, 1411*w*, 1369*w*, 1253*m*, 1174*m*, 1090*s*, 1078*m*, 970*w*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 10,38 (*s*, COOH); 7,34 (*s*, 5 arom. H); 5,9–5,4 (br., NH); 5,08 (*s*, PhCH₂O); 1,57 (*s*, (CH₃)₂C). MS: 237 (1, *M*⁺), 192 (4), 148 (7), 109 (4), 108 (49), 107 (24), 92 (9), 91 (100), 89 (5), 84 (5), 79 (31), 77 (19), 65 (12), 58 (7), 57 (12). Anal. ber. für C₁₂H₁₅NO₄ (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,90; gef.: C 60,68, H 6,25, N 5,99.

1.4. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl-L-(2-ethyl-N¹,N¹-dimethylalanin-amid) (Z-Ile-Iva-N(CH₃)₂; **10f**) und *N*-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl-D-(2-ethyl-N¹,N¹-dimethylalanin-amid) (Z-Ile-D-Iva-N(CH₃)₂; **10g**). Die Umsetzung von 2,65 g (10,0 mmol) **8d** und 1,39 g (11 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-ethyl-2-methyl-2*H*-azirin [26] erfolgte gemäss *AAV A*: 3,85 g (98%) farbloses **10f/10g**. Mittels fraktionierter Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wurde **10g** rein erhalten: Schmp. 114,5–115,5°.

10f (Daten aus Mischspektren mit **10g**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,64 (br. s, NH); 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 5,40 (d, $J = 9$, NH); 5,11 (s, PhCH_2O); 4,06 (dd, $J = 9, 6$, $\text{CH}(2.1)$); 3,06 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,6–2,55, 1,85–1,75 (2m, $\text{CH}_2(3.2)$); 1,9–1,8 (m, $\text{CH}(3.1)$); 1,69 (s, $\text{CH}_3(2^1.2)$); 1,55–1,45, 1,2–1,1 (2m, $\text{CH}_2(4.1)$); 0,95–0,9 (m, $\text{CH}_3(3^1.1)$, $\text{CH}_3(5.1)$); 0,75 (t, $J = 8$, $\text{CH}_3(4.2)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,2, 169,0 (2s, 2 Amid-CO); 156,1 (s, Urethan-CO); 136,4, 128,3, 127,9 (6 arom. C); 66,7 (t, PhCH_2O); 61,4 (s, C(2.2)); 60,0 (d, C(2.1)); 38,1 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 37,6 (d, C(3.1)); 28,0 (t, C(3.2)); 24,8 (t, C(4.1)); 22,1 (q, C(2^1.2)); 15,4 (q, C(3^1.1)); 11,4 (q, C(5.1)); 8,5 (q, C(4.2)). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (391,52): C 64,43, H 8,50, N 10,73; gef.: C 64,71, H 8,25, N 10,95.

10g: IR (CHCl_3): 3425w, 3345w, 3010w, 2970m, 2935w, 2880w, 1720m, 1670m, 1628s, 1494s, 1454m, 1400m, 1373w, 1237m, 1123m, 1047w. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,56 (br. s, NH); 7,35–7,25 (m, 5 arom. H); 5,40 (d, $J = 9$, NH); 5,11 (s, PhCH_2O); 4,07 (dd, $J = 9, 6$, $\text{CH}(2.1)$); 3,05 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,6–2,55, 1,8–1,75 (2m, $\text{CH}_2(3.2)$); 1,9–1,8 (m, $\text{CH}(3.1)$); 1,69 (s, $\text{CH}_3(2^1.2)$); 1,55–1,45, 1,2–1,1 (2m, $\text{CH}_2(4.1)$); 0,95 (d, $J = 7$, $\text{CH}_3(3^1.1)$); 0,91 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3(5.1)$); 0,77 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3(4.2)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,5 MHz, CDCl_3): 172,1, 169,0 (2s, 2 Amid-CO); 156,2 (s, Urethan-CO); 136,4, 128,4, 128,0 (6 arom. C); 66,8 (t, PhCH_2O); 61,5 (s, C(2.2)); 60,0 (d, C(2.1)); 38,1 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 37,8 (d, C(3.1)); 27,9 (t, C(3.2)); 24,6 (t, C(4.1)); 22,5 (q, C(2^1.2)); 15,5 (q, C(3^1.1)); 11,4 (q, C(5.1)); 8,6 (q, C(4.2)). CI-MS: 392 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (391,52): C 64,43, H 8,50, N 10,73; gef.: C 64,43, H 8,71, N 10,96.

1.5. N-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl- N^1, N^1 -dimethyl-2,2-dipropylglycin-amid (Z-Ile-Gly(2,2-Pr₂)-N(CH₃)₂; **10k**). Die Umsetzung von 1,10 g (4,15 mmol) **8d** und 0,77 g (4,58 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dipropyl-2H-azirin [26] in 15 ml Et₂O wurde gemäss AAV A durchgeführt. Die Kristallisation von **10k** erfolgte über Nacht bei 5°: 1,71 g (95%) farbloses **10k**. Schmp. 85–87° (Et₂O). $[\alpha]_D = -46,4^\circ$ ($c = 1,2$, EtOH). IR (CHCl_3): 3425w, 3335w, 3005m, 2960s, 2930m, 2870w, 1719s, 1667s, 1622s, 1487s, 1453m, 1398m, 1336w, 1231m, 1149w, 1125m, 1089w, 1040w, 1027w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,85 (s, NH); 7,35 (s, 5 arom. H); 5,42 (d, $J = 9$, NH); 5,11 (s, PhCH_2O); 4,12 (dd, $J = 9, 5$, $\text{CH}(2.1)$); 3,08 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,75–2,6 (m, 2 H von Gly (2,2-Pr₂)); 1,9–0,8 (m, $\text{CH}(3.1)$, $\text{CH}_2(4.1)$, $\text{CH}_3(3^1.1)$, $\text{CH}_3(5.1)$, 12 H von Gly (2,2-Pr₂)). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 171,7, 168,7 (2s, 2 Amid-CO); 156,1 (s, Urethan-CO); 136,5, 128,4, 127,9 (6 arom. C); 66,7 (t, PhCH_2O); 65,8 (s, C(2.2)); 60,1 (d, C(2.1)); 38,2 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 38,1 (d, C(3.1)); 36,03, 35,97 (2t, 2 $\text{CH}_2\text{-C}(2.2)$); 24,4 (t, C(4.1)); 17,6, 17,5 (2t, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(2.2)$); 15,5 (q, C(3^1.1)); 14,0, 13,9 (2q, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(2.2)$); 11,5 (q, C(5.1)). CI-MS: 434 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ (433,59): C 66,48, H 9,07, N 9,69; gef.: C 66,48, H 9,05, N 9,57.

1.6. N-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl- N^1, N^1 ,2-trimethyl-L-phenylalanin-amid (Z-Ile-Phe(2-Me)-N(CH₃)₂; **10l**) und N-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl- N^1, N^1 ,2-trimethyl-D-phenylalanin-amid (Z-Ile-D-Phe(2-Me)-N(CH₃)₂; **10m**). Die Umsetzung von 3,0 g (11,31 mmol) **8d** und 2,34 g (12,4 mmol) 2-Benzyl-3-(dimethylamino)-2-methyl-2H-azirin [26] in 30 ml Et₂O erfolgte gemäss AAV A: 5,10 (99%) farbloses **10l/10m**. CI-MS: 454 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (453,58): C 68,85, H 7,78, N 9,26; gef.: C 68,65, H 7,53, N 9,53.

1.7. N-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl-1-amino-N-methylcyclobutancarboxanilid (Z-Ile-Acb-N(CH₃)Ph; **10n**). Die Umsetzung von 0,50 g (1,88 mmol) **8d** und 0,46 g (2,47 mmol) 3-(N-Methyl-N-phenylamino)-2,2-trimethylen-2H-azirin [26] in 10 ml Et₂O erfolgte gemäss AVV A: 0,74 g (87%) **10n**. Schmp. 91–93° (Et₂O). $[\alpha]_D = -41,9^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). IR (CHCl_3): 3430m, 3030w, 3005m, 2965m, 2935m, 2880w, 1717s, 1682s, 1652s, 1597m, 1511s, 1498s, 1464m, 1457m, 1376m, 1342w, 1304w, 1258m, 1233m, 1105w, 1041w, 1029w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,4–7,25 (m, 8 arom. H); 7,0–6,95 (m, 2 arom. H); 5,39 (d, $J = 9$, NH); 5,18, 5,11 (AB, $J = 12$, PhCH_2O); 5,3–5,1 (br., NH); 3,60 (dd, $J = 9, 6$, $\text{CH}(2.1)$); 3,22 (s, CH_3N); 3,2–3,0, 2,85–2,7 (2m, 2 H von Acb); 2,0–0,8 (m, $\text{CH}(3.1)$, $\text{CH}_2(4.1)$, $\text{CH}_3(3^1.1)$, $\text{CH}_3(5.1)$, 4 H von Acb). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 171,0, 169,6 (2s, 2 Amid-CO); 155,9 (s, Urethan-CO); 144,1, 136,4, 129,5, 128,5, 128,1, 128,0, 127,4, 126,9 (12 arom. C); 66,9 (t, PhCH_2O); 60,6 (s, C(2.2)); 60,0 (d, C(2.1)); 39,5 (q, CH_3N); 38,1 (d, C(3.1)); 34,0, 31,6 (2t, C(3.2), C(5.2)); 24,8, (t, C(4.1)); 15,7 (t, C(4.2)); 15,2 (q, C(3^1.1)); 11,4 (q, C(5.1)). CI-MS: 452 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (451,56): C 69,16, H 7,37, N 9,31; gef.: C 69,45, H 7,21, N 9,53.

1.8. N-(Benzyloxycarbonyl)-L-isoleucyl-1-amino-N-methylcyclopentancarboxanilid (Z-Ile-Acp-N(CH₃)Ph; **10o**). Die Umsetzung von 1,0 g (3,77 mmol) **8d** und 0,83 g (4,15 mmol) 3-(N-Methyl-N-phenylamino)-2,2-tetramethylen-2H-azirin [26] in 20 ml Et₂O erfolgte gemäss AAV A: 1,75 g (100%) farbloses **10o**. Schmp. 125–126° (Et₂O). $[\alpha]_D = -36,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). IR (CHCl_3): 3430w, 3005w, 2965m, 2935w, 2875w, 1716m, 1682s, 1643m, 1596m, 1496s, 1454m, 1372m, 1343w, 1233w, 1125w, 1089w, 1044w, 1028w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,4–7,05 (m, 10 arom. H); 5,45 (d, $J = 8$, NH); 5,19, 5,10 (AB, $J = 12$, PhCH_2O); 4,89 (br. s, NH); 3,48 (dd, $J = 8, 6$, $\text{CH}(2.1)$); 3,22 (s, CH_3N); 2,75–0,8 (m, $\text{CH}(3.1)$, $\text{CH}_2(4.1)$, $\text{CH}_3(3^1.1)$, $\text{CH}_3(5.1)$, 8 H von Acp). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 171,9, 169,5 (2s, 2 Amid-CO); 155,9 (s, Urethan-CO); 144,5, 136,4, 129,4, 128,5, 128,1, 128,0, 127,5, 127,2 (12 arom. C); 67,5 (s, C(2.2)); 66,8 (t, PhCH_2O); 59,0 (d, C(2.1)); 40,5 (q, CH_3N); 39,8, 37,7 (2t, C(3.2), C(6.2)); 38,5 (d, C(3.1)); 24,6, 24,4, 23,9 (3t, C(4.1), C(4.2), C(5.2)); 15,2 (q, C(3^1.1)); 11,6 (q, C(5.1)). CI-MS: 466 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (465,59): C 69,65, H 7,58, N 9,03; gef.: C 69,53, H 7,80, N 9,26.

2. Selektive Hydrolyse der Dipeptid-amide 10 zu 11. – 2.1. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*L*-(2-ethylalanin) (Z-Ile-Iva; **11f**) und *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*D*-(2-ethylalanin) (Z-Ile-D-Iva; **11g**). Die Hydrolyse von 1,10 g (2,81 mmol) **10f/10g** erfolgte gemäss *AAV B* (18 h bei 35°): 1,0 g (98%) öliges **11f/11g**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

11g: Die Hydrolyse von 190 mg (0,485 mmol) **10g** erfolgte gemäss *AAV B* (18 h bei 35°): 173 mg (98%) schaumiges **11g**. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 7,05 (*s*, NH); 5,66 (*d*, *J* = 9, NH); 5,11 (*s*, PhCH₂O); 4,28 (*dd*, *J* = 9, 7, CH(2.1)); 4,4–3,8 (br., COOH); 2,35–2,2, 1,95–1,75 (2*m*, CH₂(3.2)); 1,95–1,75 (*m*, CH(3.1)); 1,60 (*s*, CH₃(2¹.2)); 1,65–1,45, 1,25–1,05 (2*m*, CH₂(4.1)); 0,96 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,90 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)); 0,84 (*t*, *J* = 7, CH₃(4.2)).

2.2. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methyl-*L*-valin (Z-Ile-Val(2-Me); **11h**). Die Hydrolyse von 200 mg (0,493 mmol) **10h** [8] erfolgte gemäss *AAV B* (24 h bei 35°): 177 mg (95%) öliges **11h**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

2.3. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methyl-*D*-valin (Z-Ile-D-Val(2-Me); **11i**). Die Hydrolyse von 400 mg (0,986 mmol) **10i** [8] erfolgte gemäss *AAV B* (24 h bei 35°): 355 mg (95%) öliges **11i**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

2.4. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2,2-dipropylglycin (Z-Ile-Gly(2,2-Pr₂); **11k**). Die Hydrolyse von 1,20 g (2,95 mmol) **10k** erfolgte gemäss *AAV B* (14 h bei 35°): 1,15 g (96%) schaumiges **11k**. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,33 (*s*, 5 arom. H, NH); 5,76 (*d*, *J* = 10, NH); 5,14, 5,09 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,46 (*dd*, *J* = 10, 7, CH(2.1)); 2,5–2,35 (*m*, 2 H von Gly(2,2-Pr₂)); 1,9–0,8 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), CH₃(3¹.1), CH₃(5.1), 12 H von Gly(2,2-Pr₂)).

2.5. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methyl-*L*-phenylalanin (Z-Ile-Phe(2-Me); **11l**) und *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methyl-*D*-phenylalanin (Z-Ile-D-Phe(2-Me); **11m**). Die Hydrolyse von 2,65 g (5,84 mmol) **10l/10m** erfolgte gemäss *AAV B* (14 h bei 35°): 2,40 g (96%) schaumiges **11l/11m**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. CI-MS: 427 ([*M* + 1]⁺).

2.6. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-1-aminocyclobutancarbonsäure (Z-Ile-Acb; **11n**). 2.6.1. *Aus der Hydrolyse von 10n*: Die Umsetzung von 1,20 g (3,08 mmol) **10n** [8] erfolgte gemäss *AAV B* (100 h bei 35°): 1,0 g (90%) öliges **11n**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

2.6.2. *Aus der Hydrolyse von 10n'*: Die Umsetzung von 360 mg (0,797 mmol) **10n'** erfolgte gemäss *AAV B* (58 h bei RT.): 265 mg (92%) farbloses **11n**. Schmp. 60–62° (Et₂O/Petrolether). IR(CHCl₃): 3430_w, 3320_w, 3030_w, 3005_w, 2965_w, 2955_w, 2875_w, 1713_s, 1679_w, 1511_s, 1504_s, 1454_w, 1407_w, 1342_w, 1310_w, 1287_w, 1220_m, 1123_w, 1090_w, 1040_w, 1029_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,34 (*s*, 5 arom. H); 7,13 (br. *s*, NH); 5,9–4,9 (br., COOH); 5,56 (*d*, *J* = 7, NH); 5,11 (*s*, PhCH₂O); 4,08 (*m*, CH(2.1)); 2,8–1,0 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), 6 H von Acb); 0,94 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,89 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 176,0 (*s*, COOH); 172,3 (*s*, Amid-CO); 156,7 (*s*, Urethan-CO); 136,0, 128,5, 128,2, 127,9 (6 arom. C); 67,2 (*t*, PhCH₂O); 59,3 (*s*, C(2.2)); 58,5 (*d*, C(2.1)); 37,3 (*d*, C(3.1)); 31,2 (*t*, C(3.2), C(5.2)); 24,7 (*t*, C(4.1)); 15,4 (*q*, C(3¹.1)); 15,2 (*t*, C(4.2)); 11,1 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 363 ([*M* + 1]⁺).

2.7. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-1-aminocyclopentancarbonsäure (Z-Ile-Acp; **11o**). 2.7.1. *Aus der Hydrolyse von 10o*: Die Umsetzung von 1,28 g (3,17 mmol) **10o** [8] erfolgte gemäss *AAV B* (24 h bei 35°): 1,13 g (95%) schaumiges **11o**, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

2.7.2. *Aus der Hydrolyse von 10o'*: Die Umsetzung von 380 mg (0,816 mmol) **10o'** erfolgte gemäss *AAV B* (8 h bei RT.): 285 mg (93%) farbloses **11o**. Schmp. 62–63° (Et₂O/Petrolether). [α]_D = –14,0° (*c* = 0,9, EtOH). IR(CHCl₃): 3430_w, 3325_w, 3030_w, 3005_w, 2965_m, 2935_m, 2875_w, 1713_s, 1679_s, 1512_s, 1506_s, 1455_m, 1409_w, 1386_w, 1286_w, 1237_m, 1128_w, 1090_w, 1042_w, 1028_w, 979_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,33 (*s*, 5 arom. H); 6,86 (*s*, NH); 6,6 (br., COOH); 5,64 (*d*, *J* = 8, NH); 5,10 (*s*, PhCH₂O); 4,03 (*dd*, *J* = 8, 7, CH(2.1)); 2,35–1,0 (*m*, CH₃(3.1), CH₂(4.1), 8 H von Acp); 0,92 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,88 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 176,9 (*s*, COOH); 172,1 (*s*, Amid-CO); 156,7 (*s*, Urethan-CO); 136,1, 128,5, 128,1, 127,9 (6 arom. C); 67,1 (*t*, PhCH₂O); 66,2 (*s*, C(2.2)); 59,5 (*d*, C(2.1)); 37,2 (*d*, C(3.1)); 37,1, 36,8 (2*r*, C(3.2), C(6.2)); 24,7, 24,53, 24,50 (3*t*, C(4.1), C(4.2), C(5.2)); 15,3 (*q*, C(3¹.1)); 11,1 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 377 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₈N₂O₅ (376,45): C 63,81, H 7,50, N 7,44; gef.: C 63,57, H 7,35, N 7,69.

2.8. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-1-aminocycloheptancarbonsäure (Z-Ile-Acs; **11q**). Die Hydrolyse von 1,55 g (3,59 mmol) **10q** [8] erfolgte gemäss *AAV B* (5 h bei 35°): 1,40 g (96%) farbloses **11q**. Schmp. 80–81° (CH₂Cl₂/Et₂O/Petrolether). [α]_D = –13,8° (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3430_w, 3315_w, 3030_w, 3010_w, 2965_m, 2935_m, 2875_w, 2860_w, 1714_s, 1681_s, 1512_s, 1503_s, 1464_m, 1386_w, 1342_w, 1287_w, 1232_m, 1128_w, 1090_w, 1040_w, 1028_w, 909_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,33 (*s*, 5 arom. H); 6,66 (br. *s*, NH); 5,75 (*d*, *J* = 9, NH); 5,10 (*s*, PhCH₂O); 4,00 (*dd*, *J* = 9, 8, CH(2.1)); 2,2–0,8 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), CH₃(3¹.1), CH₃(5.1), 12 H von Acs). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 177,2 (*s*, COOH); 171,7 (*s*, Amid-CO); 156,8 (*s*, Urethan-CO); 136,2, 128,4, 128,0,

127,8 (6 arom. C); 67,0 (*t*, PhCH₂O); 62,6 (*s*, C(2.2)); 59,6 (*d*, C(2.1)); 36,8 (*d*, C(3.1)); 35,9, 35,7 (*2t*, C(3.2), C(8.2)); 29,4 (*t*, C(4.2), C(7.2)); 24,6 (*t*, C(4.1)); 22,5 (*t*, C(5.2), C(6.2)); 15,3 (*q*, C(3¹.1)); 11,1 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 405 ([*M* + 1]⁺).

3. Synthese der Tripeptide 5. – 3.1. Nach konventionellen Verfahren. 3.1.1. *N*-(Benzoyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (*Z*-Ile-Aib-Benzocain; **5c**). 3.1.1.1. *N*-(Benzoyloxycarbonyl)-2-methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (*Z*-Aib-Benzocain, **6c**). Via das gemischte Anhydrid mit Methansulfonchlorid. Eine Lsg. von 1,19 g (5 mmol) **8c** in 20 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 0,51 g (5 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,58 g (5 mmol) Methansulfonchlorid versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0° wurden 0,87 g (5,3 mmol) 4-Aminobenzoensäure-ethylester (**9**) zugesetzt und 12 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wurde je 2 × mit 2*N* NaOH, 2*N* HCl und H₂O ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,0 g (52%) farbloses **6c**. Schmp. 131,0–131,2° (AcOEt/Hexan). IR (CHCl₃): 3430*w*, 2985*w*, 1712*s*, 1607*m*, 1518*m*, 1468*w*, 1412*m*, 1392*w*, 1372*w*, 1315*w*, 1284*s*, 1180*m*, 1117*m*, 1025*w*, 860*w*. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 8,95 (br. *s*, NH); 8,05, 7,95, 7,58, 7,48 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,33 (*s*, 5 arom. H); 5,36 (br. *s*, NH); 5,12 (*s*, PhCH₂O); 4,36 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 1,60 (*s*, (CH₃)₂C(2.1)); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 172,7 (*s*, Amid-CO); 166,0 (*s*, Ester-CO); 155,5 (*s*, Urethan-CO); 142,1, 135,7, 130,3, 128,3, 128,0, 127,8, 125,4, 118,9 (12 arom. C); 66,9 (*t*, PhCH₂O); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 57,8 (*s*, C(2.2)); 25,4 (*q*, (CH₃)₂C(2.1)); 14,2 (*q*, CH₃CH₂O). MS: 384 (3, *M*⁺), 349 (5), 276 (14), 231 (14), 192 (28), 191 (5), 165 (9), 164 (8), 163 (9), 148 (16), 146 (21), 120 (12), 108 (21), 107 (16), 101 (25), 100 (8), 92 (13), 91 (100), 90 (11), 84 (35), 79 (27), 77 (18), 71 (20), 70 (6), 65 (12), 64 (5), 63 (8), 58 (16), 57 (6), 56 (11), 51 (11), 50 (7). Anal. ber. für C₂₁H₂₄N₂O₅ (384,44): C 65,61, H 6,29, N 7,29; gef.: C 65,61, H 6,20, N 7,50.

Via das gemischte Anhydrid mit Chloroameisensäure-ethylester. Eine Lsg. von 2,37 g (10 mmol) **8c** in 25 ml abs. THF wurde bei 0° im Eisbad unter Rühren mit 1,01 g (10 mmol) *N*-Methylmorpholin und 1,08 g (10 mmol) ClCOOEt versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0° wurden 1,73 g (10,5 mmol) **9** zugegeben. Das Eisbad wurde nach 1 min entfernt und die Lsg. 30 h bei RT. gerührt. Darauf wurde eingedampft, der Rückstand in 100 ml AcOEt aufgenommen und mit 2*N* HCl, H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O ausgeschüttelt. Trocknen (Na₂SO₄) der org. Phase und Eindampfen ergaben 4,1 g leicht gelbes Öl, das nach Säulenchromatographie (AcOEt/Hexan 2:3) neben 2,05 g (53%) **6c** noch 680 mg (30%) 4-[*N*-(Ethoxycarbonyl)amino]benzoensäure-ethylester lieferte. Spektroskopische Daten des letzteren: ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 8,10, 7,97, 7,58, 7,45 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,35 (*s*, 5 arom. H); 4,5–4,1 (*m*, 2 CH₃CH₂O); 1,6–1,2 (*m*, 2 CH₃CH₂O).

Via das Imidazolid. Eine Lsg. von 2,38 g (10 mmol) **8c** in 25 ml abs. THF wurde mit 1,63 g (10 mmol) CDI versetzt. Nach Abklingen der CO₂-Entwicklung wurde noch 1 h bei RT. gerührt. Darauf wurden 1,65 g (10 mmol) **9** zugefügt und 60 h weitergerührt. Nach DC (AcOEt/Hexan 1:1) lag neben **9** nur das *Z*-Aib-Imidazolid vor.

3.1.1.2. 2-Methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Aib-Benzocain; **7c**). Eine Lsg. von 600 mg (1,56 mmol) **6c** in 30 ml AcOEt wurde mit 60 mg Pd/C versetzt und 3 h mit durchströmendem H₂ behandelt. Der Katalysator wurde über *Elite* abfiltriert und die Lsg. i.HV. eingedampft: 360 mg (92%) öliges **7c**, das ohne weitere Reinigung zur Kupplung verwendet wurde. Die Charakterisierung von **7c** erfolgte als **7c**·HBr. Schmp. 119,4–119,7° (EtOH/Et₂O). IR (KBr): 3438*s*, 3273*m*, 3060*s*, 2980*s*, 2780*m*, 2660*w*, 2590*w*, 2035*w*, 1706*s*, 1647*m*, 1603*s*, 1543*s*, 1513*s*, 1477*m*, 1411*s*, 1372*m*, 1326*s*, 1293*s*, 1250*s*, 1180*s*, 1136*m*, 1120*m*, 1110*m*, 1027*w*, 928*w*, 860*m*, 769*s*, 699*m*. ¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD): 8,07, 7,97, 7,90, 7,80 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 4,88 (*s*, saure H); 4,34 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 1,80 (*s*, (CH₃)₂C(2.1)); 1,37 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O). MS: 250 (1, [*M* – HBr]⁺), 205 (15), 165 (11), 146 (7), 121 (5), 120 (33), 119 (7), 108 (6), 92 (10), 91 (11), 90 (8), 65 (13), 64 (10), 63 (10), 59 (23), 58 (100), 57 (5), 59 (5).

3.1.1.3. *N*-(Benzoyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-2-methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (*Z*-Ile-Aib-Benzocain; **5c**). Via das symmetrische Anhydrid. Eine Lsg. von 1,24 g (4,68 mmol) **8d** in 15 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 485 mg (2,35 mmol) DCC versetzt, 10 min bei 0° gerührt, mit max. 2,34 mmol **7c** in 10 ml abs. THF versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Darauf wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und je 2 × mit 2*N* HCl, H₂O und 2*N* NaOH ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen, filtriert und durch Zugabe von Hexan auskristallisiert: 0,90 g (77% bzgl. **6c**) farbloses **5c**. Schmp. 78,8–79,5°. [*α*]_D = 46,4° (*c* = 1,1, EtOH). Spektroskopische Daten s. [6]. Anal. ber. für C₂₇H₃₅N₃O₆ (497,60): C 65,17, H 7,09, N 8,44; gef.: C 65,38, H 7,16, N 8,20.

Via das gemischte Anhydrid. Eine Lsg. von 414 mg (1,56 mmol) **8d** in 5 ml abs. THF wurde bei 0° mit 158 mg (1,56 mmol) *N*-Methylmorpholin und 169 mg (1,56 mmol) ClCOOEt versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0° wurden 390 mg (1,55 mmol) **7c** in 5 ml abs. THF zugegeben und 2 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und je 2 × mit 2*N* HCl, H₂O und 2*N* NaOH ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Säulenchromatographie mit AcOEt/Hexan 1:1 lieferte 90 mg (11% bzgl. **6c**) **5c** und 190 mg (40%) *N*-(Ethoxycarbonyl)-2-methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester. Spektroskopische

sche Daten des letzteren: $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 9,1 (br. s, NH); 8,08, 7,95, 7,70, 7,58 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 5,68 (br. s, NH); 4,5–4,0 (*m*, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,59 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2.1)$); 1,45–1,15 (*m*, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Via das *Imidazolid*. Eine Lsg. von 414 mg (1,56 mmol) **8d** in 5 ml abs. THF wurde mit 253 mg (1,56 mmol) CDI versetzt. Nach dem Abklingen der CO_2 -Entwicklung wurde noch 1 h bei RT. weitergerührt. Darauf wurden 390 mg (1,55 mmol) **7c** in 5 ml abs. THF zugegeben und 48 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen und je 2× mit 2N HCl, H_2O und 2N NaOH ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 80 mg (10%) **5c**.

3.1.2. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-isoleucylglycyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Z-Ile-Gly-Benzocain; **5a**).

3.1.2.1. *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Z-Gly-Benzocain; **6a**). Eine Lsg. von 2,09 g (10 mmol) Z-Glycin (**8a**) in 15 ml abs. THF wurde analog 3.1.3.1 mit 1,62 g (10 mmol) CDI und 3,31 g (20 mmol) **9** umgesetzt: 3,38 g (95%) farbloses **6a**. Schmp. 133,5–136° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ /Petroleumäther). IR (CHCl_3): 3418w, 3330w, 3020w, 1711s, 1602m, 1516m, 1454w, 1410m, 1369w, 1310w, 1282s, 1247m, 1177m, 1110m, 1050w, 1020w, 983w, 857w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,39 (br. s, NH); 8,01, 7,97, 7,58, 7,53 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 7,36 (s, 5 arom. H); 5,59 (br. m, NH); 5,17 (s, PhCH_2O); 4,36 (*q*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,04 (*d*, *J* = 6, $\text{CH}_2(2.1)$); 1,39 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 167,5 (s, Amid-CO); 166,0 (s, Ester-CO); 157,0 (s, Urethan-CO); 141,5, 135,9, 130,7, 128,6, 128,4, 128,0, 126,4, 119,1 (12 arom. C); 67,6 (*t*, PhCH_2O); 60,9 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 45,8 (*t*, C(2.1)); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). MS: 357 (6), 356 (28, M^+), 311 (5), 255 (5), 166 (6), 165 (48), 155 (5), 120 (10), 108 (7), 104 (5), 92 (11), 91 (100), 74 (5), 55 (7). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (356,38): C 64,04, H 5,66, N 7,86; gef.: C 63,96, H 5,44, N 7,77.

3.1.2.2. Glycyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Gly-Benzocain; **7a**). Unter Eiskühlung wurden 2,80 g (7,86 mmol) **6a** 3 h in 40 ml HBr/AcOH 1:2 gerührt. Darauf wurde bis zur Trübung mit Et_2O versetzt und bei -20° **7a**·HBr auskristallisiert: 2,21 g (92%). Schmp. 224–226° (Zers.). IR (KBr): 3345m, 3240w, 3180m, 3110s, 3060s, 2980s, 2900m, 2560w, 1716s, 1692s, 1601s, 1543s, 1508m, 1469m, 1430m, 1412m, 1390m, 1369m, 1307s, 1280s, 1257s, 1212m, 1171s, 1108s, 1020w, 983w, 895w, 881w, 856m, 770s, 729w. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CD_3OD): 8,08, 7,97, 7,82, 7,71 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 4,82 (s, saure H); 4,36 (*q*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,93 (s, $\text{CH}_2(2.1)$); 1,37 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (303,16): C 43,58, H 4,99, N 9,24, Br 26,36; gef.: C 43,35, H 4,93, N 9,44, Br 26,20.

3.1.2.3. Z-Ile-Gly-Benzocain (**5a**). Eine Lsg. von 1,79 g (6,75 mmol) **8d** in 10 ml abs. THF wurde bei -15° mit 682 mg (6,74 mmol) *N*-Methylmorpholin und 732 mg (6,75 mmol) ClCOO(*i*-Bu) versetzt. Gleichzeitig wurden 2,05 g (6,76 mmol) **7a**·HBr in 5 ml abs. DMF mit 680 mg (6,72 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Nach 3 min wurden die beiden Lsg. vereinigt und 10 min bei -15° sowie 30 min bei 0° gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, in CH_2Cl_2 aufgenommen und je 2× mit 2N HCl, 1N NaOH und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft, der Rückstand in wenig Et_2O aufgenommen und nach Filtration durch Zugabe von Et_2O /Petroleumäther bei 4° auskristallisiert: 2,78 g (88%) farbloses **5a**. Schmp. 166–167°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 30,2^\circ$ (*c* = 0,5, EtOH). IR (KBr): 3385m, 3300s, 3090w, 2965m, 2933w, 2878w, 1726s, 1698s, 1652s, 1609s, 1532s, 1466w, 1456w, 1411s, 1388m, 1370m, 1313s, 1283s, 1248s, 1174s, 1126m, 1110m, 1042m, 1029w, 971w, 856w, 770m, 743w, 698m. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,92 (s, NH); 7,99, 7,95, 7,71, 7,67 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 7,31 (s, 5 arom. H); 7,05 (br. s, NH); 5,50 (*d*, *J* = 7, NH); 5,13, 5,06 (*AB*, *J* = 12, PhCH_2O); 4,35 (*q*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,25–4,0 (*m*, $\text{CH}_2(2.2)$, $\text{CH}(2.1)$); 2,0–1,0 (*m*, $\text{CH}(3.1)$, $\text{CH}_2(4.1)$); 1,38 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,95 (*d*, *J* = 7, $\text{CH}_3(3^1.1)$); 0,89 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3(5.1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz, CDCl_3): 172,7, 167,5 (2s, 2 Amid-CO); 166,1 (s, Ester-CO); 156,8 (s, Urethan-CO); 141,8, 135,9, 130,6, 128,5, 128,2, 127,9, 126,2, 119,1 (12 arom. C); 67,3 (*t*, PhCH_2O); 60,8 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 60,4 (*d*, C(2.1)); 44,2 (*t*, C(2.2)); 37,0 (*d*, C(3.1)); 25,0 (*t*, C(4.1)); 15,5 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 11,1 (*q*, C(5.1)). MS: 469 (6, M^+), 362 (23), 361 (100), 316 (17), 305 (5), 220 (8). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (469,54): C 63,95, H 6,65, N 8,95; gef.: C 63,69, H 6,90, N 9,20.

3.1.3. *N*-(tert-Butyloxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*L*-alanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Boc-Ile-Ala-Benzocain; **5b**).

3.1.3.1. *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-alanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester (Z-Ala-Benzocain; **6b**). Eine Lsg. von 4,95 g (20 mmol) **8b** in 50 ml abs. THF wurde mit 3,25 g (20 mmol) CDI versetzt. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung wurde noch 1 h bei RT. weitergerührt. Darauf wurden 3,31 g (20 mmol) 4-Aminobenzoensäure-ethylester zugesetzt und 60 h gerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der ölige Rückstand in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und je 2× mit 1N NaOH, 6N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 5,4 g (73%) farbloses **6b**. Schmp. 150,5–152° (AcOEt/Hexan). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26,9^\circ$ (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl_3): 3432w, 2985w, 1710s, 1604m, 1513m, 1456w, 1412m, 1371w, 1314w, 1284s, 1230m (br.), 1180m, 1114m, 1073w, 860w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,81 (s, NH); 7,97, 7,92, 7,56, 7,52 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,59 (*d*, *J* = 8, NH); 5,15, 5,12 (*AB*, *J* = 12, PhCH_2O); 4,55–4,3 (*m*, $\text{CH}(2.1)$); 4,35 (*q*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,45 (*d*, *J* = 7, $\text{CH}_3(3.1)$); 1,38 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz, CDCl_3): 171,2 (s, Amid-CO); 165,9 (s, Ester-CO); 156,4 (s, Urethan-CO); 141,8, 135,7, 130,4, 128,4, 128,1, 127,7,

125,8, 118,9 (12 arom. C); 67,2 (*t*, PhCH₂O); 60,8 (*t*, CH₃CCH₂O); 51,4 (*d*, C(2.1)); 18,2 (*q*, C(3.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O). MS: 370 (2, M⁺), 325 (2), 262 (20), 234 (8), 218 (6), 217 (36), 192 (21), 191 (6), 178 (6), 165 (13), 164 (12), 163 (16), 147 (7), 146 (47), 134 (10), 120 (15), 119 (6), 118 (7), 108 (28), 107 (22), 105 (6), 103 (5), 92 (16), 91 (100), 90 (21), 89 (7), 88 (6), 79 (41), 78 (6), 77 (29), 70 (17), 65 (20), 64 (8), 63 (15), 62 (5), 52 (5), 51 (17), 50 (13). Anal. ber. für C₂₀H₂₂N₂O₃ (370,41): C 64,85, H 5,99, N 7,56; gef.: C 65,14, H 6,01, N 7,71.

3.1.3.2. *L-Alanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester* (Ala-Benzocain; **7b**). Unter Eiskühlung wurden 3,50 g (9,40 mmol) **6b** 3 h in 50 ml HBr/AcOH 1:2 gerührt. Darauf wurde bis zur Trübung mit Et₂O versetzt und bei -20° **7b**·HBr auskristallisiert: 2,88 g (97%). IR (KBr): 3430_w, 3280_m, 3200_s, 2995_s, 2895_s, 2725_w, 2600_w, 2505_w, 1706_s, 1609_s, 1557_s, 1500_s, 1447_m, 1419_s, 1398_m, 1372_s, 1327_s, 1295_s, 1261_s, 1201_m, 1188_s, 1140_m, 1111_s, 1030_m, 1005_m, 950_m, 868_m, 776_s, 703_m. ¹H-NMR (60 MHz, CD₃OD): 8,12, 7,95, 7,87, 7,71 (A'A'BB', 4 arom. H); 4,84 (*s*, saure H); 4,39 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 4,19 (*q*, *J* = 7, CH(2.1)); 1,78 (*d*, *J* = 7, CH₃(3.1)); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O). Anal. ber. für C₁₂H₁₇BrN₂O₃ (317,18): C 45,44, H 5,40, N 8,83; gef.: C 45,16, H 5,30, N 8,60.

3.1.3.3. *Boc-Ile-Ala-Benzocain* (**5b**). Eine Lsg. von 1,10 g (4,76 mmol) Boc-Ile und 775 mg (4,78 mmol) CDI in 10 ml abs. THF wurde nach Abklingen der Gasentwicklung 1 h bei RT. gerührt. Gleichzeitig wurden 1,50 g (4,73 mmol) **7b**·HBr in 2 ml abs. THF mit 500 mg (4,95 mmol) Et₃N versetzt. Die beiden Lsg. wurden vereinigt und 18 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und je 2× mit 2N HCl, ges. NaCl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,92 g (90%) farbloses **5b**. Schmp. 74–76°. [α]_D = -47° (*c* = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3425_w, 3323_w, 2979_m, 1705_s, 1602_m, 1501_s, 1410_m, 1370_m, 1283_s, 1256_m, 1179_s, 1112_m, 1022_w, 860_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,30 (br. *s*, NH); 7,99, 7,94, 7,69, 7,64 (A'A'BB', 4 arom. H); 7,23 (br. *d*, *J* = 7, NH); 5,30 (br. *d*, *J* = 7, NH); 4,8–4,65 (*m*, CH(2.2)); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 4,15–4,0 (*m*, CH(2.1)); 1,95–1,05 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), CH₃(3.2), CH₃CH₂O); 1,43 (*s*, (CH₃)₃C); 0,94 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,88 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 172,5, 170,8 (2s, 2 Amid-CO); 165,9 (*s*, Ester-CO); 155,9 (*s*, Urethan-CO); 142,1, 130,3, 125,6, 118,9 (6 arom. C); 80,0 (*s*, (CH₃)₃C); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 59,3 (*d*, C(2.1)); 49,8 (*d*, C(2.2)); 37,3 (*d*, C(3.1)); 28,3 (*q*, (CH₃)₃C); 24,9 (*t*, C(4.1)); 17,6 (*q*, C(3.2)); 15,5 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, C¹CH₃CH₂O); 11,2 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 450 (M + 1)⁺. Anal. ber. für C₂₃H₃₅N₃O₆ (449,55): C 61,45, H 7,85, N 9,35; gef.: C 61,17, H 7,60, N 9,60.

3.2. *Nach der Azirin/Oxazolone-Methode*. 3.2.1. *N-(Benzylloxycarbonyl)-L-isoleucyl-2-methylalanyl-4-aminobenzoensäure-ethylester* (Z-Ile-Aib-Benzocain; **5c**). Mittels CSA-katalysierter Kupplung von **11c** und **9**: S. [6].

Via *das aus 10c in HCl/Toluol generierte Oxazol-5(4H)-on*. Eine Lsg. von 1,50 g (3,97 mmol) **10c** [8] in 30 ml abs. Toluol wurde bei 100° 8 min mit durchströmendem trockenem HCl-Gas behandelt. Darauf wurde abgekühlt und 15 min N₂ durch die Lsg. geleitet. Nach Filtration wurde die Mutterlauge eingedampft, der ölige Rückstand in 20 ml abs. CH₃CN aufgenommen und mit 150 mg TsOH sowie 700 mg (4,20 mmol) **9** 90 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen und je 2× mit 6N HCl, 2N NaOH und H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,80 g (91%) (9:11)-Gemisch von **5c** und der epimeren Verbindung vom Schmp. 75–76°. [α]_D = -3,8° (*c* = 1,0, EtOH). Anal. ber. für C₂₇H₃₅N₃O₆ (497,60): C 65,17, H 7,09, N 8,44; gef.: C 65,02, H 7,37, N 8,50.

3.2.2. *N-(Benzylloxycarbonyl)-L-isoleucyl-L-(2-ethylalanyl)-4-aminobenzoensäure-ethylester* (Z-Ile-Iva-Benzocain; **5f**) und *N-(Benzylloxycarbonyl)-L-isoleucyl-D-(2-ethylalanyl)-4-aminobenzoensäure-ethylester* (Z-Ile-D-Iva-Benzocain; **5g**). Eine Lsg. von 1,00 g (2,74 mmol) **11f/11g** in 10 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 566 mg (2,74 mmol) DCC versetzt, 3 min bei 0° gerührt und mit 100 mg CSA sowie 500 mg (3,03 mmol) **9** versetzt. Nach 3 h wurde das Eisbad entfernt und die Lsg. 4 h bei RT. gerührt. Darauf wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge mit CH₂Cl₂ versetzt und je 2× mit 1N NaOH, 6N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (K₂CO₃), eingedampft, der Rückstand in wenig Et₂O aufgenommen und filtriert. Einengen und Trocknen i.HV. lieferten 1,30 g (93%) schaumiges **5f/5g**. Die Trennung erfolgte mittels präp. HPLC an *Nucleosil 50-7* (EtOH/CHCl₃/Hexan 1:20:79).

Die analoge Umsetzung von 173 mg (0,475 mmol) **11g** lieferte direkt 208 mg (86%) kristallines **5g**.

5f: Farblose Kristalle. Schmp. 65–66° (Et₂O/Hexan). [α]_D = 22,6° (*c* = 0,7, EtOH). IR (CHCl₃): 3430_w, 3350_w, 3005_w, 2965_w, 2930_w, 2875_w, 1704_s, 1601_w, 1515_m, 1503_s, 1462_w, 1409_w, 1369_w, 1310_w, 1282_s, 1249_w, 1176_m, 1110_m, 1020_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,01 (br. *s*, NH); 8,01, 7,96, 7,74, 7,70 (A'A'BB', 4 arom. H); 7,32 (*s*, 5 arom. H); 6,35 (*s*, NH); 5,23 (*d*, *J* = 6, NH); 5,16, 5,10 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,93 (*dd*, *J* = 6, 7, CH(2.1)); 1,9–1,8 (*m*, CH(3.1), CH₂(3.2)); 1,6–1,0 (*m*, CH₂(4.1)); 1,55 (*s*, CH₃(2¹.2)); 1,39 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,98 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,91 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)); 0,83 (*t*, *J* = 8, CH₃(4.2)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,2, 171,5 (2s, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 157,1 (*s*, Urethan-CO); 142,6, 135,6, 130,3, 128,4, 128,1, 125,3, 119,1 (12 arom. C); 67,3 (*t*, PhC¹H₂O); 61,3 (*s*, C(2.2)); 60,8 (*d*, C(2.1)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 36,3 (*d*, C(3.1)); 29,6 (*t*, C(3.2)); 25,0 (*t*, C(4.1)); 22,2 (*q*, C(2¹.2)); 15,5 (*q*, C(3¹.1));

14,2 (*q*, CH₃CH₂O); 11,1 (*q*, C(5.1)); 7,8 (*q*, C(4.2)). CI-MS: 512 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₂₈H₃₇N₃O₆ (511,62): C 65,73, H 7,29, N 8,21; gef.: C 65,75, H 7,53, N 8,05.

5g: Farblose Kristalle. Schmp. 70–72° (CH₂Cl₂/Et₂O/Petrolether). $[\alpha]_D = 39,0^\circ$ (*c* = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3430_w, 3360_w, 3010_w, 2975_w, 2940_w, 2885_w, 1707_s, 1602_m, 1522_s, 1507_s, 1466_w, 1410_m, 1370_w, 1312_w, 1283_s, 1248_m, 1178_m, 1111_m, 1021_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,95 (*s*, NH); 7,97, 7,93, 7,76, 7,72 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,29 (*s*, 5 arom. H); 6,58 (*s*, NH); 5,56 (*d*, *J* = 6, NH); 5,13, 4,96 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,83 (*dd*, *J* = 6, 7, CH(2.1)); 1,95–1,75 (*m*, CH(3.1), CH₃(3.2)); 1,65–1,45, 1,3–1,0 (*2m*, CH₂(4.1)); 1,56 (*s*, CH₃(2¹.2)); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,95 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,88 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)); 0,84 (*t*, *J* = 7, CH₃(4.2)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 172,0, 171,9 (2_s, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 157,1 (*s*, Urethan-CO); 142,5, 135,7, 130,5, 128,5, 128,3, 128,0, 125,6, 119,2 (12 arom. C); 67,4 (*t*, PhCH₂O); 61,8 (*s*, C(2.2)); 60,9 (*d*, C(2.1)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 36,3 (*d*, C(3.1)); 31,1 (*t*, C(3.2)); 25,2 (*t*, C(4.1)); 21,4 (*q*, C(2¹.2)); 15,5 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 10,9 (*q*, C(5.1)); 7,8 (*q*, C(4.2)). CI-MS: 512 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₂₈H₃₇N₃O₆ (511,62): C 65,73, H 7,29, N 8,21; gef.: C 65,35, H 7,54, N 8,42.

3.2.3. *N*-(*Benzoyloxycarbonyl*)-*l*-isoleucyl-2,2-dipropylglycyl-4-aminobenzoesäure-ethylster (*Z*-Ile-Gly(2,2-Pr₂)-Benzocain; **5k**). Eine Lsg. von 1,10 g (2,71 mmol) **11k** in 10 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 558 mg (2,71 mmol) DCC versetzt, 5 min bei 0° gerührt und mit 110 mg CSA sowie 536 mg (3,24 mmol) **9** versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt. Nach 6 h Rühren bei RT. wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, in Et₂O aufgenommen und je 2× mit 1N NaOH, 6N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (K₂CO₃) und eingedampft, der Rückstand in wenig Et₂O aufgenommen und nach Filtration durch Zugabe von Et₂O/Petrolether ausgefällt: 1,29 g (86%) farbloses **5k**. Schmp. 78–79°. $[\alpha]_D = 0,4^\circ$ (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3430_w, 3360_w, 3005_w, 2965_m, 2935_w, 2875_w, 1710_s, 1601_w, 1503_s, 1467_m, 1455_m, 1410_m, 1369_w, 1310_m, 1282_s, 1246_m, 1177_m, 1110_m, 1020_w, 856_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,64 (*s*, NH); 8,00, 7,96, 7,69, 7,65 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,33 (*s*, 5 arom. H); 6,62 (*br. s*, NH); 5,32 (*d*, *J* = 7, NH); 5,13, 5,11 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,98 (*dd*, *J* = 7, 7, CH(2.1)); 2,3–0,85 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), CH₃(3¹.1), CH₃(5.1), 14 H von Gly(2,2-Pr₂)); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,7, 170,7 (2_s, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 156,8 (*s*, Urethan-CO); 142,1, 135,9, 130,5, 128,5, 128,3, 128,1, 125,8, 119,4 (12 arom. C); 67,3 (*t*, PhCH₂O); 64,3 (*s*, C(2.2)); 60,8 (*d* und *t*, C(2.1), CH₃CH₂O); 37,1, 36,9 (2_t, 2 CH₂-C(2.2)); 36,8 (*d*, C(3.1)); 24,8 (*t*, C(4.1)); 16,8 (*t*, 2 CH₂CH₂-C(2.2)); 15,7 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 14,1 (*q*, 2 CH₃CH₂CH₂-C(2.2)); 11,3 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 554 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₃₁H₄₃N₃O₆ (553,70): C 67,25, H 7,83, N 7,59; gef.: C 67,11, H 7,99, N 7,72.

3.2.4. *N*-(*Benzoyloxycarbonyl*)-*l*-isoleucyl-2-methyl-*l*-phenylalanyl-4-aminobenzoesäure-ethylster (*Z*-Ile-Phe(2-Me)-Benzocain; **5l**) und *N*-(*Benzoyloxycarbonyl*)-*l*-isoleucyl-2-methyl-*D*-phenylalanyl-4-aminobenzoesäure-ethylster (*Z*-Ile-*D*-Phe(2-Me)-Benzocain; **5m**). Eine Lsg. von 2,10 g (4,92 mmol) **11l/11m** in 15 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 988 mg (4,79 mmol) DCC versetzt, 5 min bei 0° gerührt und mit 210 mg CSA sowie 950 mg (5,75 mmol) **9** versetzt. Nach 18 h Rühren bei 0° → RT. wurde auf die Hälfte des Volumens eingedampft, vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge in Et₂O aufgenommen und je 2× mit 1N NaOH, 6N HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft, der Rückstand in wenig Et₂O aufgenommen, filtriert und i.HV. getrocknet: 2,62 g (95%) schaumiges **5l/5m**. Die Trennung von **5l** und **5m** erfolgte mittels präp. HPLC an *Nucleosil 50-7* (EtOH/CHCl₃/Hexan 1:20:79).

5l: Farblose Kristalle. Schmp. 61–64° (Et₂O/Hexan). $[\alpha]_D = -41,2^\circ$ (*c* = 0,8, EtOH). IR (CHCl₃): 3425_w, 3340_w, 3005_w, 2965_w, 2935_w, 2875_w, 1709_s, 1608_m, 1597_m, 1503_s, 1463_w, 1454_m, 1447_w, 1409_m, 1369_m, 1311_m, 1280_s, 1248_m, 1177_m, 1105_m, 1020_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,74 (*s*, NH); 8,01, 7,97, 7,74, 7,70 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,35 (*s*, 5 arom. H); 7,25–7,2 (*m*, 3 arom. H); 7,1–7,05 (*m*, 2 arom. H); 6,52 (*s*, NH); 5,06 (*d*, *J* = 5, NH); 5,01, 4,88 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,36 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,85 (*dd*, *J* = 5, 6, CH(2.1)); 3,30, 2,96 (*AB*, *J* = 14, CH₂(3.2)); 1,95–1,75 (*m*, CH(3.1)); 1,74 (*s*, CH₃-C(2.2)); 1,6–1,0 (*m*, CH₂(4.1)); 1,39 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,92 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,89 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,6, 170,3 (2_s, 2 Amid-CO); 166,3 (*s*, Ester-CO); 157,1 (*s*, Urethan-CO); 142,4, 135,5, 135,0, 130,4, 130,0, 128,7, 128,6, 128,3, 127,4, 125,6, 119,3 (18 arom. C); 67,7 (*t*, PhCH₂O); 61,3 (*d*, C(2.1)); 61,0 (*s*, C(2.2)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 45,1 (*t*, C(3.2)); 36,5 (*d*, C(3.1)); 24,9 (*t*, C(4.1)); 23,2 (*q*, CH₃-C(2.2)); 15,7 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 11,5 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 574 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₃₃H₃₉N₃O₆ (573,69): C 69,09, H 6,85, N 7,32; gef.: C 69,22, H 6,91, N 7,12.

5m: Farblose Kristalle. Schmp. 87–89° (Et₂O/Hexan). $[\alpha]_D = 25,7^\circ$ (*c* = 1,1, EtOH). IR (CHCl₃): 3425_w, 3345_w, 3030_w, 3005_w, 2965_w, 2935_w, 1705_s, 1605_w, 1520_m, 1504_m, 1455_w, 1409_w, 1370_w, 1310_w, 1282_s, 1247_w, 1177_m, 1108_m, 1020_w. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,95 (*s*, NH); 8,00, 7,95, 7,72, 7,67 (*AA'BB'*, 4 arom. H); 7,31 (*s*, 5 arom. H); 7,3–7,25 (*m*, 3 arom. H); 7,2–7,1 (*m*, 2 arom. H); 6,14 (*s*, NH); 5,20 (*d*, *J* = 7, NH); 5,05 (*s*, PhCH₂O); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,74 (*dd*, *J* = 6, 7, CH(2.1)); 3,52, 3,08 (*AB*, *J* = 14, CH₂(3.2)); 1,95–1,75 (*m*, CH(3.1)); 1,58 (*s*, CH₃-C(2.2)); 1,5–1,0 (*m*, CH₂(4.1)); 1,39 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,90 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,89

(*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃): 171,6 (*s*, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 156,9 (*s*, Urethan-CO); 142,3, 135,7, 135,2, 130,4, 130,3, 128,6, 128,4, 128,1, 127,4, 125,7, 119,3 (18 arom. C); 67,4 (*t*, PhCH₂O); 61,6 (*s*, C(2.2)); 61,1 (*d*, C(2.1)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 43,3 (*t*, C(3.2)); 36,2 (*d*, C(3.1)); 25,1 (*t*, C(4.1)); 23,0 (*q*, CH₃-C(2.2)); 15,6 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 11,1 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 574 (*[M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₃₃H₃₉N₃O₆ (573,69): C 69,09, H 6,85, N 7,32; gef.: C 68,84, H 6,75, N 7,56.

3.2.5. *N*-(Benzylxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*L*-aminocyclobutancarboxyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (Z-Ile-Acb-Benzocain; **5n**). Eine Lsg. von max. 3,08 mmol **11n** in 12 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 635 mg (3,08 mmol) DCC versetzt, 5 min bei 0° gerührt und mit 120 mg CSA sowie 560 mg (3,39 mmol) **9** versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und die Lsg. über Nacht bei RT. gerührt. Darauf wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge mit CH₂Cl₂ versetzt und je 2× mit 1*N* NaOH, 6*N* HCl und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (K₂CO₃) und eingedampft; der ölige Rückstand wurde in wenig Et₂O aufgenommen und nach Filtration durch Zugabe von Et₂O/Hexan ausgefällt: 1,14 g (73% bzgl. **10n**) farbloses **5n**. Schmp. 72–74°. [*α*]_D = 20,7° (*c* = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3425*w*, 3340*w*, 3005*w*, 2965*w*, 2935*w*, 1704*s*, 1600*m*, 1517*s*, 1502*s*, 1464*w*, 1410*w*, 1369*w*, 1323*w*, 1310*w*, 1280*s*, 1176*m*, 1107*w*, 1048*w*, 1020*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,35 (*s*, NH); 7,99, 7,95, 7,70, 7,66 (*AA'**BB'*, 4 arom. H); 7,31 (*s*, 5 arom. H); 6,86 (*br. s*, NH); 5,35 (*d*, *J* = 7, NH); 5,11, 5,05 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,35 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,94 (*dd*, *J* = 7, 7, CH(2.1)); 2,95–2,75 (*m*, 2 H von Acb); 2,3–1,7 (*m*, CH(3.1), 4 H von Acb); 1,6–1,0 (*m*, CH₂(4.1)); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,96 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,88 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃)⁵⁾: 172,9, 171,4 (2*s*, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 157,0 (*s*, Urethan-CO); 142,6, 135,7, 130,4, 128,5, 128,3, 128,0, 125,5, 118,9 (12 arom. C); 67,2 (*t*, PhCH₂O); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 60,5 (*s*, C(2.2)); 60,1 (*d*, C(2.1)); 36,5 (*d*, C(3.1)); 31,3, 30,6 (2*t*, C(3.2) und C(5.2)); 25,2 (*t*, C(4.1)); 15,7 (*t*, C(4.2)); 15,3 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 10,9 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 510 (*[M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₈H₃₅N₃O₆ (509,61): C 65,99, H 6,92, N 8,25; gef.: C 65,74, H 6,77, N 8,49.

3.2.6. *N*-(Benzylxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*L*-aminocyclohexancarboxyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (Z-Ile-Ach-Benzocain; **5p**). Eine Lsg. von 0,90 g (2,30 mmol) **11p** [8] in 13 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 475 mg (2,30 mmol) DCC versetzt, 5 min bei 0° gerührt und mit 90 mg CSA sowie 456 mg (2,76 mmol) **9** versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und die Lsg. über Nacht bei RT. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in 3.2.3: 0,95 g (77%) farbloses **5p**. Schmp. 122–123° (Et₂O/Petrolether). [*α*]_D = 27,2° (*c* = 0,8, EtOH). IR (CHCl₃): 3430*w*, 3345*w*, 3005*w*, 2965*w*, 2935*w*, 2860*w*, 1706*s*, 1601*m*, 1516*s*, 1502*m*, 1463*w*, 1453*w*, 1409*w*, 1368*w*, 1310*w*, 1282*s*, 1176*m*, 1109*m*, 1020*w*, 857*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,33 (*br. s*, NH); 7,98, 7,94, 7,71, 7,66 (*AA'**BB'*, 4 arom. H); 7,30 (*s*, 5 arom. H); 6,33 (*br. s*, NH); 5,40 (*d*, *J* = 7, NH); 5,08 (*s*, PhCH₂O); 4,34 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,94 (*dd*, *J* = 7, 7, CH(2.1)); 2,2–1,0 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), 10 H von Ach); 1,38 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,97 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,88 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃)⁵⁾: 172,5, 172,2 (2*s*, 2 Amid-CO); 166,2 (*s*, Ester-CO); 157,0 (*s*, Urethan-CO); 142,7, 135,7, 130,4, 128,5, 128,4, 128,0, 125,4, 119,2 (12 arom. C); 67,4 (*t*, PhCH₂O); 61,5 (*s*, C(2.2)); 60,9 (*d*, C(2.1)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 36,4 (*d*, C(3.1)); 32,4, 31,4 (2*t*, C(3.2) und C(7.2)); 25,0, 21,3 (2*t*, C(4.1), C(4.2), C(5.2) und C(6.2)); 15,7 (*q*, C(3¹.1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 11,1 (*q*, C(5.1)). CI-MS: 538 (*[M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₃₀H₃₉N₃O₆ (537,65): C 67,02, H 7,31, N 7,82; gef.: C 66,81, H 7,26, N 8,02.

3.2.7. *N*-(Benzylxycarbonyl)-*L*-isoleucyl-*L*-aminocycloheptancarboxyl-4-aminobenzoessäure-ethylester (Z-Ile-Acs-Benzocain; **5q**). Eine Lsg. von 1,10 g (2,72 mmol) **11q** in 10 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 561 mg (2,72 mmol) DCC versetzt, 5 min bei 0° gerührt und mit 110 mg CSA sowie 539 mg (3,26 mmol) **9** versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und die Lsg. 6 h bei RT. gerührt. Darauf wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, der Rückstand in Et₂O aufgenommen, filtriert und je 2× mit 6*N* HCl, 2*N* NaOH, und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und nach Filtration über Kieselgel durch Zugabe von Et₂O/Petrolether auskristallisiert: 1,40 g (93%) farbloses **5q**. Schmp. 79–80,5°. [*α*]_D = 27,1° (*c* = 0,9, EtOH). IR (CHCl₃): 3425*w*, 3350*w*, 3010*w*, 2970*w*, 2930*m*, 2880*w*, 2860*w*, 1700*s*, 1602*m*, 1518*s*, 1503*s*, 1464*m*, 1409*m*, 1369*w*, 1311*m*, 1282*s*, 1247*m*, 1177*s*, 1110*m*, 1028*w*, 1020*w*, 857*w*. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9,02 (*br. s*, NH); 7,97, 7,92, 7,77, 7,72 (*AA'**BB'*, 4 arom. H); 7,29 (*s*, 5 arom. H); 6,43 (*br. s*, NH); 5,47 (*d*, *J* = 6, NH); 5,11, 5,01 (*AB*, *J* = 12, PhCH₂O); 4,34 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 3,84 (*dd*, *J* = 4, 6, CH(2.1)); 2,4–1,0 (*m*, CH(3.1), CH₂(4.1), 12 H von Acs); 1,37 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂O); 0,96 (*d*, *J* = 7, CH₃(3¹.1)); 0,87 (*t*, *J* = 7, CH₃(5.1)). ¹³C-NMR (50,4 MHz, CDCl₃)⁵⁾: 173,0, 171,8 (2*s*, 2 Amid-CO); 166,3 (*s*, Ester-CO); 157,3 (*s*, Urethan-CO); 142,9, 135,6, 130,4, 128,5, 128,4, 128,1, 125,3, 119,1 (12 arom. C); 67,4 (*t*, PhCH₂O); 64,6 (*s*, C(2.2)); 60,9 (*d*, C(2.1)); 60,7 (*t*, CH₃CH₂O); 37,0, 35,1 (2*t*, C(3.2) und C(8.2)); 36,1 (*d*, C(3.1)); 29,83, 29,77 (2*t*, C(4.2) und C(7.2)); 25,3 (*t*, C(4.1)); 22,8, 22,5 (2*t*, C(5.2) und

⁵⁾ Aus Gründen der Einheitlichkeit werden die Cyclobutyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl-Atome analog wie in den Aminosäuren Acb, Ach und Acs numeriert (vgl. 1.8, 2.6–2.8).

C(6,2); 15,6 (*q*, C(3¹,1)); 14,3 (*q*, CH₃CH₂O); 11,0 (*q*, C(5,1)). CI-MS: 552 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₃₁H₄₁N₃O₆ (551,68): C 67,49, H 7,49, N 7,62; gef.: C 67,25, H 7,22, N 7,82.

3.3. Direkte Umamidierung. 3.3.1. *Z-Ile-Aib-Benzocain* (**5c**). Eine Lsg. von 200 mg (0,530 mmol) **10c** [8] in 2 ml abs. CH₂Cl₂ wurde mit 123 mg (0,530 mmol) CSA sowie 96 mg (0,581 mmol) **9** während 16 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ wurde je 2× mit 6N HCl, 2N NaOH und H₂O ausgeschüttelt. Trocknen der org. Phase (Na₂SO₄) und Eindampfen lieferten 150 mg (57%) (4:1)-Gemisch von **5c** und der epimeren Verbindung.

3.3.2. *Z-Ala-Aib-Benzocain* (**5d**). Eine Lsg. von 200 mg (0,596 mmol) **10d** [8] in 3 ml abs. CH₂Cl₂ wurde wie in 3.3.1 beschrieben mit 152 mg (0,654 mmol) CSA und 108 mg (0,654 mmol) **9** umgesetzt: 144 mg (53%) **5d**. Spektroskopische Daten: s. [6].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* **1960**, *11*, 39; W. Mayr, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 715.
- [2] M. Bodanszky, in 'The Peptides', Eds. E. Gross und J. Meienhofer, Academic Press, London, 1979, S. 143; D. H. Rich, J. Singh, *ibid.* S. 256.
- [3] H. Schmitt, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 321.
- [4] N. Dubischar, Dissertation Universität Toledo, 1976; N. C. E. Kendrick, Dissertation Universität Washington, 1973.
- [5] E. Katz, H. Schmitt, M. Aydin, W. A. König, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 365.
- [6] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.
- [7] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 102.
- [8] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 354.
- [9] M. Narita, M. Doi, H. Sugawara, K. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1731; M. Narita, M. Doi, H. Sugawara, K. Ishikawa, *ibid.* **1985**, *58*, 1473; M. Narita, J.-Y. Chen, H. Sato, Y. Kim, *ibid.* **1985**, *58*, 2494.
- [10] G. Boheim, W. Hanke, G. Jung, *Biophys. Struct. Mech.* **1983**, *9*, 181; W. Hanke, C. Methfessel, H.-U. Wilmsen, E. Katz, G. Jung, G. Boheim, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, *727*, 108.
- [11] P. M. Hardy, A. Goldsmith, R. Cotton, in 'Peptides 1984, Proceedings of the 18th European Peptide Symposium', Ed. U. Ragnarsson, Almqvist und Wiksell International, Stockholm, 1984, S. 121.
- [12] K. Poduska, K. Slama, M. Zaoral, F. Sorm, Czech. Pat. 164,370, 1976 (*CA*: **1977**, *86*, 155989d).
- [13] L. Borowiecki, A. Kazubski, E. Reca, W. Wodzki, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 929; H. Rembold, *Chimia* **1985**, *39*, 348; L. Borowiecki, A. Kazubski, E. Reca, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1428.
- [14] H.-D. Jakobke, H. Jeschkeit, in 'Aminosäuren, Peptide, Proteine', Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 357.
- [15] A. Staab, W. Rohr, A. Mannschreck, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 143.
- [16] G. W. Anderson, J. E. Zimmermann, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5012.
- [17] D. W. Clayton, J. A. Farrington, G. W. Kenner, J. M. Turner, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1398.
- [18] D. Theodoropoulos, J. Gazopoulos, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2091.
- [19] M. Bodanszky, 'Principles of Peptide Synthesis', Springer, Berlin, 1984, S. 23.
- [20] H. Hagenmaier, H. Frank, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1972**, *353*, 1973; F. M. F. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1978**, 928.
- [21] P. Wipf, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [22] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 526.
- [23] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [24] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 595.
- [25] M. Bodanszky, in 'Peptides, Proceed. 5th American Pept. Symposium', Eds. M. Goodman und J. Meienhofer, Wiley, New York, 1977, S. 1.
- [26] Ch. Jenny, P. Wipf, H. Heimgartner, in Vorbereitung.