

Synthese von cyclischen Pentapeptidanalogen des Thymopoietins. – Cyclisierungen mit Carbodiimid und 4-(Dimethylamino)pyridin

Horst Kessler* und Bernhard Kutscher †)

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt (Main),
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt (Main) 50

Eingegangen am 18. Oktober 1985

Die Synthesen von zehn cyclischen Pentapeptiden mit Thymopoietin-analogen Sequenzen werden beschrieben. Die linearen Vorstufen der Cyclen wurden nach klassischen Methoden der Peptidchemie synthetisiert. Die Cyclisierungen erfolgten mit der neu entwickelten Carbodiimid/DMAP-Methode, deren Vorteile bezüglich Ausbeute und Reinheit gegenüber der Azidmethode nach *Medzhiradsky* aufgezeigt werden. Die starke Aktivierung führt zu C-terminaler Racemisierung bzw. Inversion, wenn die linearen Vorläufer keine C- oder N-terminale D-Aminosäure enthalten.

Synthesis of Cyclic Pentapeptide Analogues of Thymopietin. – Cyclization with Carbodiimide and 4-(Dimethylamino)pyridine

The syntheses of ten cyclic pentapeptides with sequences analogous to thymopietin are described. The linear precursors of the cyclopeptides were synthesized by classical methods of peptide chemistry. Cyclization was exclusively carried out by the newly developed carbodiimide/DMAP method, with the advantage of higher yield and purity compared with the azide method according to *Medzhiradsky*. The strong activation leads to racemization and inversion, respectively, if the linear precursors contain no C- or N-terminal D-amino acid.

Cyclische Peptide, welche die aktive Sequenz von Peptidhormonen enthalten, sind wegen der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit und des erschwerten enzymatischen Abbaus von großem wissenschaftlichen und pharmazeutischem Interesse¹⁾. Von Thymopoietin (I und II), einem die Immunabwehr stimulierenden Thymushormon mit 49 Aminosäuren, konnte durch Abbaustudien das Pentapeptid H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH (TP5)²⁾ als aktive Sequenz 32–36 lokalisiert werden (Abb. 1).

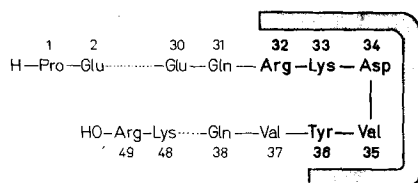


Abb. 1. Die aktive Sequenz von Thymopoietin

†) Jetzige Adresse: Homburg Degussa Pharma, Daimlerstraße 25, D-6000 Frankfurt (Main) 1

Thymopoietin induziert u. a. selektiv die Differenzierung von Prothymozyten in Thymozyten, und TP5 zeigt die gleichen charakteristischen biologischen Eigenschaften. In dieser Teilsequenz führen schon minimale Strukturänderungen zu maximalen biologischen Effekten. Zur Beibehaltung der Thymopoietinaktivität benötigt TP5 die essentiellen Aminosäuren Arginin, Asparaginsäure und Tyrosin, deren Seitenketten nach Konformationsstudien durch NMR-Spektroskopie und theoretischen Berechnungen^{3,4)} auf einer Seite des Moleküls liegen. Aus dem später aus Kalbsmilzen isolierten homologen Thymopoietin III⁵⁾ wurde in gleicher Weise das Pentapeptid H-Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-OH (SP5) als aktive Region bestimmt und strukturell untersucht⁶⁾. Auf diesen Kenntnissen über Thymopoietin TP5 und SP5 aufbauend, wurden cyclische Peptide mit Thymopoietin-analogen Strukturen hergestellt. Die Art und Abfolge der für die synthetisierten Cyclopeptide verwendeten Aminosäuren wurde vor allem auch durch analoge lineare Sequenzen angeregt, wie sie durch Vergleich von Thymopoietinen mit Interferon- und Thymsinsequenzen abgeleitet wurden⁷⁾.

Bei der Synthese von cyclischen Peptiden wird die Auswahl der Schutzgruppen und die Synthesestrategie von der Art der Aminosäuren, der Kupplungs- und Cyclisierungsbedingungen bestimmt. TP5/SP5-Sequenzen enthalten einige Aminosäuren mit Drittfunktionen, die einen erhöhten Aufwand an Schutzgruppentechnik erfordern. In dieser Arbeit werden alle linearen Peptide durch klassische Peptidsynthese mit Hilfe von Fragmentkondensationen hergestellt, so daß alle multifunktionellen Aminosäuren orthogonal geschützt eingesetzt werden. Da ein globales Entschützen der Seitenkettenfunktionen nach der Cyclisierung am rationellsten ist, werden hier Schutzgruppen mit der gleichen Labilität gegenüber speziellen Abspaltungsreagenzien eingesetzt. In einer solchen Kombination werden die Z-Schutzgruppe für N⁶H-Lysin, der β -/ γ -Benzylester für Asp/Glu und die NO₂-Gruppe für N¹⁰H-Arg verwendet, die in einem Schritt hydrogenolysiert werden können. Zum Aufbau der Peptidkette werden außer Schutzgruppen vom *tert*-Butyl-Typ [*tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), Boc-Hydrazide, *tert*-Butylester] die Z- und Ddz-Schutzgruppen (Ddz: α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl) sowie der Methylester benutzt. Für die Peptidkupplungen wird nach eigenen guten Erfahrungen⁸⁾ ausschließlich *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA)⁹⁾ eingesetzt. Für den kritischen Schritt der Cyclisierung¹⁰⁾ kann die Wahl der Cyclisierungsstelle und die daraus folgende Festlegung auf eine lineare Vorstufe ebenso entscheidend sein, wie die Wahl der Cyclisierungsmethode. Die Möglichkeit, verschiedene Cyclisierungsmethoden bei minimalen Änderungen im Syntheseplan zu verwenden, ist durch Benutzung von Boc-Hydraziden¹¹⁾ (Azidcyclisierung¹²⁾ und *tert*-Butylester (Cyclisierung über die freie Säure mit Kupplungsreagenzien und geeigneten Zusätzen⁷⁾ gegeben.

Als erste Syntheseeziele wurden die Cyclopeptide cyclo(-Arg-Lys-Yyy-Val-Tyr-) (Yyy = Asp, Glu) ausgewählt. Nach der oben erläuterten Synthesekonzeption ergibt sich für die Cyclisierung nach der bewährten Azid-Methode¹²⁾ das Syntheschema I (Xxx = Tyr; Yyy = Asp, Glu; Zzz = L-Val; X = N₂H₂Boc; Y = N₂H₃).

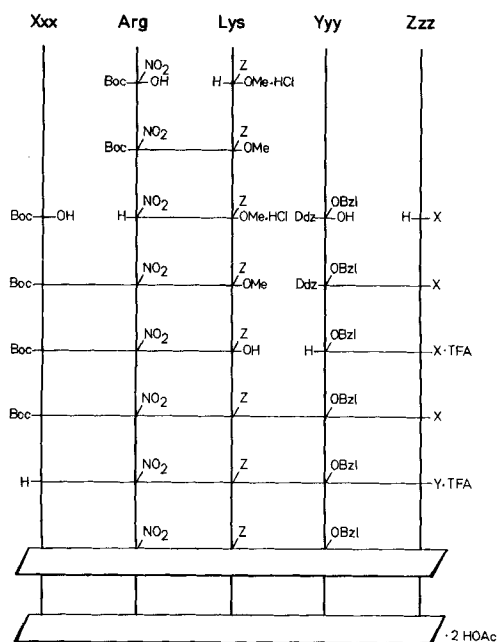
Das aus Boc-Arg(NO₂)-OH¹³⁾ und H-Lys(Z)-OMe · HCl¹⁴⁾ hergestellte Dipeptid Boc-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe kann als universell verwendbarer Synthesebaustein angesehen werden. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit 2 N HCl/Dioxan wird Boc-Tyr-OH · DCHA¹⁵⁾ ankondensiert und das erhaltene Tripeptid verseift.

Die aus Ddz-Yyy(OBzl)-OH¹⁶⁾ und H-Val-N₂H₂Boc¹⁷⁾ nach anschließender Ddz-Abspaltung mit 3.5proz. TFA in CH₂Cl₂⁷⁾ erhaltenen Dipeptide H-Yyy(OBzl)-Val-N₂H₂Boc (Yyy = Asp, Glu) werden dann mit dem Tripeptid zum vollständig geschützten Pentapeptid umgesetzt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppen mit konz. TFA (10 Minuten) werden die erhaltenen Pentapeptidhydrazide direkt nach der Azid-Methode von Medzhiradsky¹⁸⁾ cyclisiert. Die nach der Reinigung über Sephadex LH-20 erhaltenen Produkte enthielten jedoch keine nachweisbaren Mengen an den gewünschten cyclischen Peptiden. Durch Variation der Cyclisierungsstellen und der Ringgröße konnten wir die sterische Hinderung spezieller

Syntheschema I

	Xxx	Yyy	Zzz	X	Y
c1	D-Phe	Glu	Val	N ₂ H ₂ Boc	N ₂ H ₃
	D-Phe	Glu	Val	OBu ¹	OH
c2	Tyr	Asp	Val	OBu ¹	OH ^{a)}
	Tyr	Asp	D-Val	OBu ¹	OH
c3	Tyr	Glu	Val	OBu ¹	OH ^{a)}
	Tyr	Glu	D-Val	OBu ¹	OH
	Tyr	Glu	D-Val	N ₂ H ₂ Boc	N ₂ H ₃
c5	Tyr	Asp	Val	OBu ¹	OH ^{a)}
c6	Trp	Glu	Val	OBu ¹	OH ^{a)}

^{a)} C-terminale Inversion bei der Cyclisierung mit EDCI/DMAP.



Aminosäuren sowie Einflüsse der Ringgröße als Grund für mangelnde Cyclisierungsausbeuten ausschließen.

Der Grund für die ausbleibende Cyclisierung mit der Azidmethode kann deshalb nur in einer ungünstigen Konformation des linearen Vorläufers liegen. Eine konformative Destabilisierung von all-L-Sequenzen bei Cyclisierungen wurde sowohl berechnet¹⁹⁾ als auch durch Experimente mit L- und D-Aminosäuren enthaltenden linearen Peptiden²⁰⁾ aufgezeigt und bewiesen: Aus der alternierenden Konfiguration der Aminosäuren resultiert ein kleinerer Abstand zwischen den terminalen Enden als bei all-L-Sequenzen. Mit diesen Ergebnissen geht die Beobachtung einher, daß Glycin, Prolin oder D-Aminosäuren^{21,22)} die Cyclisierungsreaktion begünstigen und nur wenige cyclische Penta- und Hexapeptide bekannt sind^{23–25)}, die diese Aminosäuren nicht enthalten.

Durch Ersatz von N-terminalem Tyr durch D-Phe konnte dies auch in dieser Arbeit bestätigt werden, so daß nach Syntheschema I (Xxx = D-Phe, Yyy = Glu, Zzz = L-Val, X = N₂H₂Boc, Y = N₂H₃) das Cyclopeptid cyclo[-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-] (**c1**) hergestellt wurde. Mit Boc-D-Phe-OH²⁶⁾ und dem auch für das Tyr-Analoge benutzten Dipeptidrest H-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe · HCl verlief die Synthese des linearen Peptidhydrazids analog wie oben beschrieben. Die Ausbeuten der Azidcyclisierung lagen bei 17%.

Die Seitenkettenschutzgruppen von **c1** konnten durch Hydrogenolyse in MeOH/HOAc schnell und sauber abgespalten werden.

Die nach der Azidmethode fehlgeschlagene Synthese von cyclo(-Arg-Lys-Yyy-Val-Tyr-) (Yyy = Asp, Glu) wurde dann mit Carbodiimiden^{27–29)} (DCC oder EDCI) als Kupplungsreagenz und geeigneten Zusätzen versucht, da hier eine stärkere Aktivierung sowie die Verwendung eines anderen Lösungsmittelsystems erfolgversprechend erschien.

Die für die Cyclisierung mit DCC (EDCI) benötigte freie Peptidsäure wurde nach Syntheschema I (Xxx = Tyr, Yyy = Asp, Zzz = L-Val, X = OBU^t, Y = OH) hergestellt. Die Synthese verlief unter Verwendung von H-Val-OBu^t · TosOH³⁰⁾ anstelle von H-Val-N₂H₂Boc ähnlich wie die beschriebene Synthese des analogen Pentapeptidhydrazids. Die Cyclisierung erfolgte mit 20fachem Überschuß an DCC³¹⁾ unter Zusatz von 3 Äquivalenten HOBT³²⁾. Nach Gelchromatographie zeigte nur eine Fraktion im ¹H-NMR-Spektrum scharfe, gut interpretierbare Signale, die mit einem Cyclopeptid in Einklang zu bringen waren. Die Ausbeute dieser Fraktion betrug jedoch nur 3–4% bezogen auf die eingesetzte lineare Peptidsäure. Die geringe Ausbeute führte dazu, den starken Acylierungskatalysator 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP = „Steglich-Base“³³⁾) anstelle von HOBT als Zusatz zu verwenden. Außer als Veresterungsreagenz^{34–36)} wurde DMAP in Kombination mit EDCI³⁷⁾ oder DCC³⁸⁾ auch erfolgreich zur Knüpfung von Peptidbindungen eingesetzt. Die Verwendung von DMAP (10 Äquivalente) als Cyclisierungskatalysator ergab bei analogen Bedingungen und gleicher Reinigung das durch DCC/HOBT in 3–4% erhaltene Produkt in 30% Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigt im Gegensatz zu dem Produkt mit DCC/HOBT keine Verunreinigungen und beweist das Vorhandensein eines cyclischen Peptids. Obwohl anhand des ¹H-NMR-Spektrums keine Racemisierung

festgestellt werden konnte, wurde nach Syntheschema I ($X_{xx} = \text{Tyr}$, $Y_{yy} = \text{Asp}$, $Z_{zz} = \text{D-Val}$, $X = \text{OBu}^t$, $Y = \text{OH}$) auf bekanntem Wege die lineare Peptidsäure $\text{H-Tyr-Arg(NO}_2\text{)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-OH}$ hergestellt. Diese Verbindung enthält bereits C-terminales D-Val, das bei einer eventuellen Racemisierung durch DMAP entstehen müßte.

Die Cyclisierung dieses linearen Vorläufers mit EDCI/DMAP unter den beschriebenen Bedingungen ergab nach Reinigung durch Gelchromatographie und Umkristallisation das schon aus dem all-L-Vorläufer erhaltene Cyclopeptid. Die Ausbeuten dieser Cyclisierung lagen dabei mit 46% bei gleicher Reinheit des Produkts deutlich über der des all-L-Vorläufers. Bei dem isolierten Cyclopeptid handelt es sich deshalb um $\text{cyclo[-Tyr-Arg(NO}_2\text{)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-]}$ (**c2**), das aus dem all-L-Vorläufer nach Racemisierung der C-terminalen Aminosäure Val bei der Aktivierung mit DMAP unter kinetischer Kontrolle der Cyclisierung entsteht. Bekanntlich läßt sich die Racemisierung bei Kupplung mit DCC/HOBT auch nicht vollständig unterdrücken, so daß bei der Cyclisierung nach dieser Methode ebenfalls **c2** in geringen Ausbeuten entstehen konnte.

In gleicher Weise wurde die Reaktion des homologen all-L-Peptids nach Syntheschema I ($X_{xx} = \text{Tyr}$, $Y_{yy} = \text{Glu}$, $Z_{zz} = \text{L-Val}$, $X = \text{OBu}^t$, $Y = \text{OH}$) untersucht. Die Cyclisierung mit EDCI/DMAP ergab ein cyclisches Peptid in 33% Ausbeute, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich **c2** ähnelte. Das durch Hydrogenolyse erhaltene entschützte Produkt wurde durch Aminosäurenanalyse an chiraalem Träger untersucht und ein Gehalt von 91.1% D-Val festgestellt, was einer vollständigen Inversion der C-terminalen Aminosäure entspricht³⁹). Unabhängig davon wurde nach Syntheschema I ($X_{xx} = \text{Tyr}$, $Y_{yy} = \text{Glu}$, $Z_{zz} = \text{D-Val}$, $X = \text{OBu}^t$, $Y = \text{OH}$) ein lineares Pentapeptid mit C-terminalem D-Val hergestellt. Dessen Cyclisierung mit EDCI/DMAP ergab das schon aus der all-L-Sequenz erhaltene Produkt $\text{cyclo[-Tyr-Arg(NO}_2\text{)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-]}$ (**c3**) in 46% Ausbeute. Dieses Produkt wurde auch durch die racemisierungsarme Azidcyclisierung⁴⁰) nach Syntheschema I ($X_{xx} = \text{Tyr}$, $Y_{yy} = \text{Glu}$, $Z_{zz} = \text{D-Val}$, $X = \text{N}_2\text{H}_2\text{Boc}$, $Y = \text{N}_2\text{H}_3$) erhalten. Die Ausbeute von 29% lag dabei ebenso wie die Reinheit der Substanz deutlich unter den Maßstäben der EDCI/DMAP-Cyclisierungen.

Nach den bisherigen Erfahrungen der Cyclisierung von all-L-Sequenzen mit EDCI (DCC)/DMAP müßte eine geänderte Cyclisierungsstelle zu einem Cyclopeptid führen, das durch die Racemisierung einer anderen C-terminalen Aminosäure deutlich andere Eigenschaften zeigt. Deshalb wurde nach Syntheschema II ($X_{xx} = \text{Arg}$, $Y_{yy} = \text{Lys}$, $Z_{zz} = \text{Asp}$, $X = \text{OBu}^t$, $Y = \text{OH}$) das lineare Pentapeptid $\text{H-Arg(NO}_2\text{)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OH}$ hergestellt.

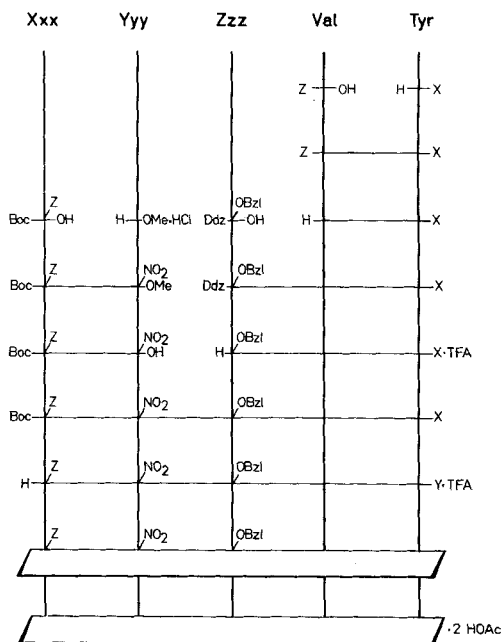
Bei der Synthese wurden die bekannten Aminosäurederivate H-Tyr-OBu^t ³⁰) und Z-Val-OH ⁴¹) zum Dipeptid gekuppelt und nach Abspaltung der Z-Schutzgruppe Ddz-Asp(OBzl)-OH ankondensiert. Das nach Ddz- Abspaltung erhaltene Tripeptid konnte mit dem N-terminalen Dipeptid zum vollständig geschützten Pentapeptid umgesetzt werden. Nach Abspaltung der terminalen Schutzgruppen wurde durch EDCI/DMAP-Cyclisierung tatsächlich das Cyclopeptid $\text{cyclo[-Arg(NO}_2\text{)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-D-Tyr-]}$ (**c4**) erhalten. Dieses Peptid zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -

Spektrum deutliche Unterschiede zu **c2**, aber große Ähnlichkeiten mit **c1**, das anstelle von D-Tyr in dieser Position D-Phe enthält. Die Cyclisierungsausbeute lag mit 18% unter der von **c2**. Weitere Einblicke in die konfigurationelle Abhängigkeit der Racemisierung (Inversion) bei Cyclisierungen mit EDCI(DCC)/DMAP lieferte die Synthese von **c1** nach Syntheschema I (Xxx = D-Phe, Yyy = Glu, Zzz = L-Val, X = OBU^t, Y = OH). Das Cyclopeptid **c1** wurde dabei in 45% Ausbeute erhalten und übertraf damit deutlich die durch die Azidcyclisierung erhaltene Ausbeute. Dies zeigt, daß bei Cyclopentapeptiden immer dann *keine* Inversion bei der Cyclisierung mit EDCI/DMAP eintritt, wenn die linearen Vorläufer eine C- oder N-terminale D-Aminosäure enthalten.

Syntheschema II

	Xxx	Yyy	Zzz	X	Y
c4	Arg	Lys	Asp	OBu ^t	OH ^{a)}
c7	D-Lys	Arg	Asp	OBu ^t	OH
c8	D-Lys	Arg	Glu	OBu ^t	OH
	D-Lys	Arg	Glu	N ₂ H ₂ Boc	N ₂ H ₃

^{a)} C-terminale Inversion bei der Cyclisierung mit EDCI/DMAP.



Diese Ergebnisse und die dazu parallel durchgeführten Aktivitätsstudien (Fa. Hoechst AG) der synthetisierten entschützten Cyclopeptide ließen eine weitere Benutzung der EDCI(DCC)/DMAP-Cyclisierung ratsam erscheinen. Dies

zum einen, da die Ausbeuten und die Reinheit der erhaltenen Substanzen deutlich über den Ergebnissen der Azidcyclisierung lagen und zum anderen, da das Cyclopeptid cyclo[-Tyr-Arg-Lys-Glu-D-Val-] (**c3a**) eine bemerkenswerte immunologische Aktivität in den verwendeten Testsystemen besitzt⁴²⁾.

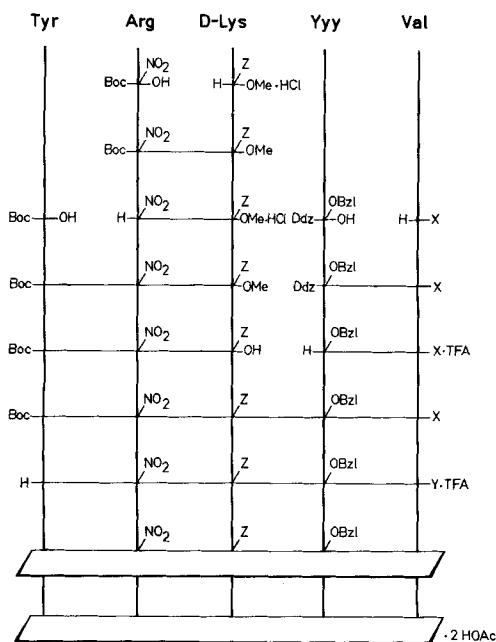
Als dazu nahe verwandte Verbindungen wurden deshalb nach Syntheschema I (Xxx = Trp, Yyy = Asp/Glu, Zzz = L-Val, X = OBU^t, Y = OH) die Cyclopeptide cyclo[-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-] (**c5**) und cyclo[-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-] (**c6**) hergestellt. Die Synthese der linearen Pentapeptide verlief wie oben beschrieben unter Einführung von Boc-Trp-OH²⁶⁾ in die günstige N-terminale Position. Die nach Entschützen und anschließender Cyclisierung mit EDCI/DMAP erhaltenen Cyclopeptide wurden in 31% (**c5**) bzw. 34% (**c6**) isoliert. Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren⁴³⁾ von **c2** und **c3** mit **c5** und **c6** zeigte deutlich, daß verwandte Verbindungen gleicher Gerüstkonformationen vorliegen, so daß auch hier die erwartete⁴⁴⁾ C-terminale Inversion aufgetreten war.

Als weitere potentiell interessante Sequenzvariationen⁷⁾ wurden nach Syntheschema II (Xxx = D-Lys; Yyy = Arg; Zzz = Asp, Glu; X = OBU^t; Y = OH)

Syntheschema III

c9	Yyy = Asp, X = OBU ^t , Y = OH ^{a)}
c10	Yyy = Glu, X = OBU ^t , Y = OH ^{a)}

^{a)} C-terminale Inversion bei der Cyclisierung mit EDCI/DMAP.



die homologen Cyclopeptide cyclo[-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Asp(OMe)-Val-Tyr-]⁴⁵ (**c7**) und cyclo[-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-] (**c8**) hergestellt. Die Aminosäurederivate Boc-D-Lys(Z)-OH⁴⁶ und H-Arg(NO₂)-OMe · HCl⁴⁷ konnten nach Literaturvorschriften erhalten werden.

Die Cyclisierungsausbeuten lagen für **c7** bei 31% und für **c8** bei 48%. Aminosäureanalyse am chiralen Träger ergab für das entschützte Cyclopeptid **c8a** 94.7% L-Tyr³⁹, so daß wie erwartet bei diesen linearen Vorläufern keine Racemisierung (Inversion) auftrat. Zur Bestätigung dieses Ergebnisses wurde **c8** auch nach Syntheschema II (Xxx = D-Lys, Yyy = Arg, Zzz = Glu, X = N₂H₂Boc, Y = N₂H₃) durch Azidcyclisierung hergestellt. Das dafür benötigte Dipeptid H-Val-Tyr-N₂H₂Boc⁴⁸ wurde nach Literaturvorschriften hergestellt. Das nach Cyclisierung in 30% Ausbeute isolierte Produkt war mit **c8** identisch, konnte jedoch erst nach mehrmaliger Umkristallisation sauber erhalten werden.

Die bisher in dieser Arbeit synthetisierten Cyclopeptide enthalten D-Aminosäuren in Position 32, 35 und 36 des natürlichen Thymopoietin. Ein Austausch der Chiralität von Lysin (Pos. 33) sollte hier das Spektrum von D-Aminosäuren enthaltenden Cyclopentapeptiden mit TP5-Strukturen erweitern.

Für die Synthese wurde nach Syntheschema III (Yyy = Asp, Glu; X = OBU; Y = OH) die schon bekannte Cyclisierungsstelle gewählt, so daß die D-Aminosäure jetzt in der Mitte der Sequenz liegt. Die Herstellung der linearen Pentapeptide folgte dem bewährten Schema mit dem analog Lit.¹⁴ hergestellten Baustein H-D-Lys(Z)-OMe · HCl. Das nach Cyclisierung mit EDCI/DMAP erhaltene **c9** wurde in bekannter Weise entschützt und **c9a** durch Aminosäureanalyse an chiralem Träger untersucht. Dabei wurde ein Gehalt von 95.1% D-Val³⁹ festgestellt, was einer vollständigen Inversion von C-terminalem Valin entspricht. Bei dem in 38% Cyclisierungsausbeute erhaltenen Cyclopeptid **c9** handelt es sich deshalb um cyclo[-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-]. In gleicher Weise wurde **c10** als cyclo[-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-] identifiziert und in 35% Cyclisierungsausbeute erhalten.

Cyclopentapeptide, die die variierte aktive Sequenz 32–36 des Thymopoietins enthalten, lassen sich durch Cyclisierung der linearen, in den Seitenketten geschützten Vorstufen mit Hilfe von EDCI oder DCC unter Zusatz von DMAP herstellen. Dabei tritt immer vollständige Inversion der C-terminalen Aminosäure ein, sofern nicht schon vorher eine D-Aminosäure in N- oder C-terminaler Position stand. Die D-Aminosäuren in diesen exponierten Positionen^{49,50} führen offensichtlich zu einer günstigen Konformation der linearen Peptide, so daß diese durch die starke Aktivierung rasch und in guten Ausbeuten^{49,50} zu Cyclopeptiden reagieren. Ist die Konformation für eine Cyclisierung ungünstig, so führt die starke und langanhaltende Aktivierung zur Racemisierung, der dann leicht eine Cyclisierung folgen kann.

Ein Vergleich der Azidcyclisierung mit der DCC(EDCI)/DMAP-Cyclisierung bezüglich der Ausbeuten wird in Tab. 1 vorgenommen. Zur Vollständigkeit haben wir auch cyclische Hexapeptide ähnlicher Sequenz mit aufgeführt⁵¹. Die Ausbeute und die Reinheit der durch EDCI(DCC)/DMAP-Cyclisierung hergestellten Cyclopeptide übertrifft deutlich die der Azidcyclisierungen (siehe Tab. 1).

Tab. 1. Vergleich der Azid- und EDCI/DMAP-Cyclisierungen

Lineare Peptide	Cyclopeptide	Cyclisierungsausbeuten (%)	
		Azidmethode X = N ₃	EDCI (DCC)/DMAP-Methode X = OH
H-D-Phe-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-X	c1	17	45
H-Tyr-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-X	c3	a)	33
H-Tyr-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-X		29	46
H-D-Lys(Z)-Arg(NO ₂)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-X		30	48
H-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-Gly-X	c11 ⁵¹⁾	15	38
H-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-Gly-X	c12 ⁵¹⁾	a)	51
H-Gly-Arg(NO ₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-X		8	a)

a) Nicht geprüft.

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* unterstützt. Die chirale Aminosäurenanalyse verdanken wir Prof. Dr. R. Geiger, Hoechst AG, dem wir auch für zahlreiche Diskussion zu Dank verpflichtet sind. Die Fa. *Degussa*, Frankfurt/Main, half uns mit Spenden von Aminosäuren. Die FAB-Massenspektren wurden dankenswerterweise von Prof. H. Schwarz und Dipl.-Chem. K. Eckart, Technische Universität Berlin, aufgenommen.

Experimenteller Teil

Abkürzungen⁵²⁾: Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Bu¹ = *tert*-Butyl, Bzl = Benzyl, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DCHA = Dicyclohexylamin, Ddz = α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, DIPEA = Diisopropylethylamin, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid, EE = Essigester, HOAc = Essigsäure, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, NMM = *N*-Methylmorpholin, OBU¹ = *tert*-Butylester, PPA = *n*-Propylphosphonsäureanhydrid, TFA = Trifluoressigsäure, TosOH = *p*-Toluolsulfonsäure, Z = Benzylloxycarbonyl.

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Totolli. – Dünnschichtchromatographie: Fertigfolien SIF der Fa. Riedel-de Haën; Laufmittel A: Chloroform/Methanol/Eisessig (95:5:3); B: *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (3:1:1); C: Essigester/*n*-Butanol/Pyridin/Wasser (20:10:3:5); D: Methanol/Wasser/Eisessig (85:10:5). Die Identifizierung der Flecke erfolgte unter der UV-Lampe und durch Entwickeln in der Iodkammer. – Optische Drehung: Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Nr. 141). – Für gelchromatographische Trennungen wurden mit Sephadex LH-20 (Fa. Pharmacia) gefüllte Säulen (Länge: 80–150 cm, Durchmesser: 2–8 cm) verwendet. Als Laufmittel diente DMF. Die Fraktionen wurden mit Hilfe eines Durchflußpolarimeters der Fa. Thorn Automation (Typ 243) und

eines Uvicord-Geräts der Fa. LKB detektiert und in einem Fraktionssammler aufgefangen. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 257. — NMR-Spektren: 60-MHz-Gerät T-60 (Fa. Varian) und 270-MHz-Gerät WH 270 (Fa. Bruker).

Zur besseren Übersicht der im folgenden beschriebenen Verbindungen werden in Tab. 2 die für die Zielverbindungen c1–c10 benötigten Zwischenstufen aufgeführt.

Tab. 2. Übersicht der für die Zielverbindungen benötigten Zwischenstufen

Zielverbindung	Zwischenstufen
c1	1–11
c2	1, 2, 7, 12–20
c3	1, 2, 7–9, 12, 13, 16, 21–27
c4	1, 28–33
c5	1, 2, 7, 14, 15, 34–36
c6	1, 2, 7–9, 21, 22, 37
c7	29–32, 38–40
c8	29, 30, 38, 39, 41–46
c9	7, 14, 15, 47–51
c10	7–9, 47–52

Arbeitsvorschrift I. — Peptidkupplung mit n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA): 10 mmol *N*-geschützte Aminosäure oder Peptidsäure und 10 mmol Aminosäure oder Peptidester werden in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst oder suspendiert. Bei –15°C werden nacheinander 4.1 ml (37 mmol) *N*-Methylmorpholin (NMM)⁵³ und 8.8 g PPA-Lösung (50proz. in CH₂Cl₂) langsam zugetropft. Nach Auftauen auf Raumtemp. wird die Lösung noch 2 d bei Raumtemp. gerührt und dann das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird zwischen 200 ml Essigester und 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt, mehrmals mit je 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, 5proz. Citronensäurelösung und 1 × 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene Peptid entsprechend den einzelnen Vorschriften behandelt.

Arbeitsvorschrift II. — Abspaltung der Boc-Schutzgruppe: 50 mmol des zu spaltenden Peptidesters löst man in ca. 70 ml absol. MeOH und versetzt die Lösung mit der gleichen Menge 4 N HCl in Dioxan. Nach ein- bis zweistündigem Rühren ist die Reaktion beendet, und das Lösungsmittel kann i. Vak. abdestilliert werden; der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift III. — Hydrolyse eines Methylesters: 10 mmol eines entsprechenden Peptidderivats werden in 30 ml MeOH gelöst und mit 11 ml 1 N NaOH versetzt. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemp. gerührt, mit 30 ml H₂O versetzt und das MeOH i. Vak. abdestilliert. Die wäßrige Lösung wird mit 2 N HCl auf pH = 2 angesäuert und dreimal mit je 80 ml EE extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit NaCl gesättigt und nochmals dreimal mit je 80 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus EE/Diethylether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift IV. — Abspaltung der Ddz-Schutzgruppe: 20 mmol des zu spaltenden Peptidderivates werden in 130 ml CH₂Cl₂ gelöst und 4.62 ml (60 mmol) TFA zugegeben

(3.5% TFA in CH_2Cl_2). Die Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Aufarbeitungsvariante A: Der Rückstand wird mit Eis/Wasser versetzt und NaHCO_3 bis $\text{pH} = 8-9$ zugegeben. Die wäßrige Suspension wird dreimal mit 100 ml EE extrahiert und die organische Phase mit gesättigter NaCl -Lösung ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Aufarbeitungsvariante B: Der Rückstand wird aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift V. – Abspaltung der Z-Schutzgruppe: 50 mmol des Peptids oder des Aminosäurederivates und 50 mmol $\text{TosOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ löst man in ca. 250 ml absol. MeOH und spült das Reaktionsgefäß mit N_2 . Nach Zugabe von 1 g Katalysator (5% Pd auf Aktivkohle, 50 mg Katalysator/1 mmol Substrat) hydriert man 8 h mit schwachem H_2 -Strom. Nach Abfiltrieren des Katalysators engt man die Lösung i. Vak. ein. Das Produkt wird aus MeOH/Diethylether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift VI. – Cyclisierung mit EDCI (DCC)/DMAP: 2.2 mmol des geschützten Peptidderivates werden zur gleichzeitigen Abspaltung der Boc- und der *tert*-Butylester-Schutzgruppen mit 6.78 ml (88 mmol) TFA versetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit CH_2Cl_2 versetzt und eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit CH_2Cl_2 aufgenommen und eingedampft. Das Produkt wird mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und über KOH getrocknet. – 2.0 mmol des C- und N-terminal ungeschützten Peptidtrifluoracetatsalzes werden in einer Mischung von 300 ml DMF und 1.7 Liter CH_2Cl_2 gelöst (entspricht 1 mmol Peptid in 1 l Lösungsmittel) und auf -15°C abgekühlt. Es werden 0.18 ml (2 mmol) NMM und 2.44 g (20 mmol) DMAP zugegeben und zur Lösung 3.83 g (20 mmol) EDCI [oder 4.12 g (20 mmol) DCC], gelöst in 25 ml DMF, getropft. Die Reaktionslösung wird drei Tage bei -2 bis $+5^\circ\text{C}$ stehengelassen, dann auf -15°C abgekühlt und mit 3.83 g (20 mmol) EDCI [oder 4.12 g (20 mmol) DCC] nachaktiviert. Nach zwei Tagen bei -2 bis $+5^\circ\text{C}$ und einem Tag bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung i. Vak. eingedampft. Der nach dem Einengen verbliebene ölige Rückstand wird mit 300 ml H_2O versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 50 ml 5proz. Citronensäurelösung und H_2O gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie an Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt und das erhaltene Produkt aus DMF/MeOH/Diethylether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift VII. – Cyclisierung nach der Azid-Methode: 1.3 mmol des geschützten Peptid-Boc-hydrazids werden mit 6.01 ml (78 mmol) TFA versetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml CH_2Cl_2 versetzt und eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit CH_2Cl_2 aufgenommen und eingedampft. Das Produkt wird mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und über KOH getrocknet. – 1.1 mmol des C- und N-terminal ungeschützten Peptidhydrazids [als Bis(trifluoracetat)salz] werden dann in 4 ml DMF gelöst und unter Rühren bei -15°C mit 0.58 ml (7.15 mmol) konz. wäßriger Salzsäure und 0.29 ml (2.14 mmol) Isopentylnitrit versetzt. Nach 75 min wird die Reaktionslösung in 1 l vorgekühltes DMF übergeführt und mit 1.89 ml (10.4 mmol) DIPEA versetzt. Nach sechstägigem Rühren bei -2° bis $+5^\circ\text{C}$ wird die Lösung eingeengt, das zurückbleibende Öl mit H_2O versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Gelchromatographie gereinigt und das Produkt aus DMF/MeOH/Diethylether umkristallisiert.

Arbeitsvorschrift VIII. — Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen von cyclischen Peptiden: 0.1 mmol des geschützten Cyclopeptids werden in 2 ml MeOH und 5 ml HOAc gelöst, mit 80 mg Katalysator (10% Pd/Aktivkohle) versetzt und 6 h bei Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingengt und der Rückstand über KOH getrocknet.

Boc-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe (1): Nach Arbeitsvorschrift I mit 8.25 g (25 mmol) H-Lys(Z)-OMe · HCl¹⁴) und 7.98 g (25 mmol) Boc-Arg(NO₂-OH¹³). Das Produkt wird zu einem Schaum getrocknet; Ausb. 13.8 g (93%); *R_F*(A) 0.31, (B) 0.54, (C) 0.71. — IR (KBr): 3380 (NH), 1630–1730 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 8.5 (br., 1 H; N^GH, Arg), 8.2 (d, 1 H; NH, Lys), 7.35 (m, 5 H; Aromat), 7.25 (t, 1 H; N^eH, Lys), 6.9 (d, 1 H; NH, Arg), 5.0 (s, 2 H; CH₂, Bzl), 3.9–4.2 (m, 2 H; 2C^αH), 3.6 (s, 3 H; OCH₃), 3.15 (m, 2 H; C^δH₂, Arg), 3.0 (m, 2 H; C^eH₂, Lys), 1.2–1.8 (m, 10 H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.4 (s, 9 H; Bu¹). — [α]_D²⁰ = -7.5 (c = 1, absol. MeOH).

C₂₆H₄₁N₇O₉ (595.4) Ber. C 52.45 H 6.94 N 16.47 Gef. C 52.33 H 6.82 N 16.20

H-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe · HCl (2): Nach Arbeitsvorschrift II mit 9.53 g (16 mmol) 1; Ausb. 8.2 g (97%); Schmp. 165–168 °C; *R_F*(A) 0.0, (B) 0.41, (C) 0.34. — IR (KBr): 3320 (NH), 1650–1750 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.0 (d, 1 H; NH, Amid), 8.6 (br., 1 H; N^GH, Arg), 8.4 (s, 3 H; NH₃⁺), 8.0 (br., 2 H; N^GH, Arg), 7.35 (m, 5 H; Aromat), 5.0 (s, 2 H; CH₂, Bzl), 3.9–4.25 (m, 2 H; 2C^αH), 3.65 (s, 3 H; OCH₃), 3.2 (m, 2 H; C^δH₂, Arg), 3.0 (m, 2 H; C^eH₂, Lys), 1.3–1.8 (m, 10 H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg). — [α]_D²⁰ = +9.6 (c = 1, absol. MeOH).

C₂₁H₃₄ClN₇O₇ (532.0) Ber. C 47.61 H 6.08 N 18.51 Gef. C 47.90 H 6.30 N 18.55

Boc-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe (3): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.48 g (13 mmol) Boc-D-Phe-OH²⁶) und 6.4 g (12 mmol) 2. Das Produkt fällt als Schaum an; Ausb. 8.5 g (95%); *R_F*(A) 0.18, (B) 0.78, (C) 0.86. — IR (KBr): 3200–3420 (NH), 1630–1735 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu¹). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.5 (br., 1 H; N^GH, Arg), 8.1–8.25 (2d, 2H; 2 NH), 7.8 (br., 2 H; N^GH, Arg), 7.2–7.4 (m, 10 H; Aromat), 7.25 (t, 1 H; N^eH, Lys), 7.0 (d, 1 H; NH, Phe), 5.0 (s, 2 H; CH₂, Bzl), 4.15–4.4 (m, 3 H; 3 C^αH), 3.6 (s, 3 H; OCH₃), 2.7–3.2 (m, 6 H; C^δH₂, Arg; C^eH₂, Lys; C^βH₂, Phe), 1.2–1.8 (m, 10 H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3 (s, 9 H; Bu¹). — [α]_D²⁰ = -26.6 (c = 0.7, MeOH).

Boc-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OH (4): Nach Arbeitsvorschrift III mit 8.16 g (11 mmol) 3; Ausb. 7.1 g (88%); Schmp. 108–110 °C; *R_F*(A) 0.0, (B) 0.74, (C) 0.53. — IR (KBr): 3200–3450 (NH), 1625–1725 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe 3; das Signal bei δ = 3.6 fehlt. — [α]_D²⁰ = -21.2 (c = 0.5, MeOH).

C₃₄H₄₈N₈O₁₀ (728.8) Ber. C 56.04 H 6.63 N 15.38 Gef. C 55.98 H 6.41 N 15.34

Ddz-Glu(OBzl)-Val-N₂H₂Boc (5): Nach Arbeitsvorschrift I mit 22 g (48 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶) und 11.56 g (50 mmol) H-Val-N₂H₂Boc¹⁷). Das Produkt fällt als Öl an; Ausb. 95%; *R_F*(A) 0.55, (B) 0.61, (C) 0.78. — IR (NaCl): 3280 (NH), 1640–1740 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu¹). — ¹H-NMR (60 MHz; [D₆]DMSO): δ = 7.35 (m, 5 H; Aromat, Bzl), 7.1 (br., 1 H; NH), 6.3–6.7 (m, 5 H; 2 NH; Aromat, Ddz), 5.9 (d, 1 H; NH), 5.1 (s, 2 H; CH₂, Bzl), 4.1–4.6 (m, 2 H; 2 C^αH), 3.7 (s, 6 H; Ddz, OCH₃), 1.9–2.5 (m, 5 H; C^{β,γ}H₂, Glu; C^βH, Val), 1.7 (br., 6 H; Ddz, α,α-Dimethyl), 1.4 (s, 9 H; Bu¹), 0.9 (dd, 6 H; C^γH₃, Val).

H-Glu(OBzl)-Val-N₂H₂Boc (6): Nach Arbeitsvorschrift IV/A mit 32.3 g (48 mmol) 5; Ausb. 15.1 g (70%); Schmp. 104–106 °C; *R_F*(A) 0.1, (B) 0.68, (C) 0.81. — IR (KBr): 3350, 3260 (NH), 1645–1735 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.8 (br., 1 H; NH, Hydrazid), 8.8 (br., 1 H; NH, Hydrazid), 8.0 (d, 1 H; NH, Glu), 7.35 (m, 5 H;

Aromat), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.2 (m, 1H; C^αH, Glu), 3.25 (dd, 1H; C^αH, Val), 2.4 (t, 2H; C^γH₂, Glu), 1.6–2.1 (m, 3H; C^βH₂, Glu; C^βH, Val), 1.35 (s, 9H; Bu^t), 0.85 (dd, 6H; C^γH₃, Val).

H-Val-OBu^t · TosOH (7): Nach Arbeitsvorschrift V mit 30.72 g (0.1 mol) Z-Val-OBu^t³⁰; Ausb. 78%; Schmp. 137–139°C; R_F(A) 0.32, (B) 0.58, (C) 0.64. – IR (KBr): 3400 (NH), 1740 (C=O), 1370 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 8.3 (br., 3H; NH₃⁺), 7.0–7.6 (2d, 4H; Aromat, *p*-TosOH), 3.8 (m, 1H; C^αH), 2.3 (s, 3H; CH₃, TosOH), 2.05 (m, 1H; C^βH), 1.5 (s, 9H; Bu^t), 0.9–1.1 (2d, 6H; C^γH₃). – [α]_D²⁰ = +11.4 (c = 1, absol. MeOH).

Ddz-Glu(OBzl)-Val-OBu^t (8): Nach Arbeitsvorschrift I mit 15.1 g (32 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶ und 11.4 g (32 mmol) 7. Das Produkt fällt als Öl an; Ausb. 18.3 g (93%); R_F(A) 0.70, (B) 0.65, (C) 0.78. – IR (NaCl): 3320 (NH), 1660–1730 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 7.9 (d, 1H; NH, Val), 7.35 (m, 5H; Aromat), 7.3 (d, 1H; NH, Glu), 6.5 (d, 2H; Aromat, Ddz), 6.35 (t, 1H; Aromat, Ddz), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.05 (m, 1H; C^αH, Glu), 3.75 (m, 1H; C^αH, Val), 3.7 (s, 6H; Ddz, OCH₃), 2.4 (t, 2H; C^γH₂, Glu), 1.7–2.1 (m, 3H; C^βH₂, Glu; C^βH, Val), 1.6–1.7 (2s, 6H; Ddz, α,α-Dimethyl), 1.4 (s, 9H; Bu^t), 0.85 (d, 6H; C^γH₃, Val).

H-Glu(OBzl)-Val-OBu^t · TFA (9): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 17.8 g (29 mmol) 8; Ausb. 12.7 g (86%); Schmp. 132–136°C; R_F(A) 0.2, (B) 0.65, (C) 0.70. – IR (KBr): 3360 (NH), 1670–1730 (C=O), 1370 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.6 (d, 1H; NH), 8.4 (br., 3H; NH₃⁺), 7.4 (s, 5H; Aromat), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.1 (m, 2H; 2 C^αH), 2.6 (m, 2H; C^γH₂, Glu), 2.1 (m, 1H; C^βH, Val), 1.4 (s, 9H; Bu^t), 0.9 (d, 6H; C^γH₃, Val). – [α]_D²⁰ = –0.23 (c = 1, MeOH).

C₂₃H₃₃F₃N₂O₇ (506.5) Ber. C 54.54 H 6.56 N 5.53 Gef. C 54.82 H 6.40 N 5.53

Boc-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-N₂H₂Boc (10): Nach Arbeitsvorschrift I mit 7.5 g (10.5 mmol) 4 und 7.2 g (16 mmol) 6. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE umkristallisiert; Ausb. 2 g (17%); Schmp. 208–210°C (Zers.); R_F(A) 0.1, (B) 0.85, (C) 0.92. – IR (KBr): 3420, 3280 (NH), 1670–1735 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.7 (br., 1H; NH, Hydrazid), 8.7 (s, 1H; NH, Hydrazid), 7.7–8.6 (m, 6H; 6 NH), 7.15–7.4 (m, 15H; Aromat, Phe; Bzl, Z), 6.95 (d, 1H; NH, Phe), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.1–4.5 (m, 5H; 5 C^αH), 3.1 (m, 2H; C^βH₂, Arg), 2.6–3.0 (m, 4H; C^γH₂, Lys; C^βH₂, Phe), 2.4 (m, 2H; C^βH₂, Glu), 1.2–1.95 (m, 13H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,δ}H₂, Arg; C^βH, Val), 1.3–1.4 (2s, 18H, Bu^t), 0.85 (t, 6H; C^γH₃, Val). – [α]_D²⁰ = –26.3 (c = 1, DMF).

C₅₆H₈₀N₁₂O₁₅ (1161.3) Ber. C 57.92 H 6.94 N 14.47 Gef. C 58.08 H 6.72 N 14.68

Boc-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-OBu^t (11): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.37 g (6 mmol) 4 und 3.04 g (6 mmol) 9. Das Produkt wird aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 4.7 g (71%); Schmp. 210–211°C; R_F(A) 0.41, (B) 0.88, (C) 0.90. – IR (KBr): 3400, 3290 (NH), 1720, 1635 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 8.5 (br., 1H; N^GH, Arg), 7.9–8.2 (m, 4H; 4 NH), 7.2–7.4 (m, 11H; Aromat; N^HH, Lys), 6.9 (d, 1H; NH, Phe), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 3.9–4.4 (m, 5H; 5 C^αH), 3.15 (br., 2H; C^δH₂, Arg), 2.6–3.0 (m, 4H; C^αH₂, Lys; C^βH₂, Phe), 2.4 (m, 2H; C^γH₂, Glu), 1.2–2.0 (m, 13H; C^βH, Val; C^βH₂, Glu; C^{β,γ}H₂, Arg; C^{β,γ,δ}H₂, Lys), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu^t), 0.8 (t, 6H; C^γH₃, Val). – [α]_D²⁰ = –14.3 (c = 1, DMF).

C₅₅H₇₈N₁₀O₁₄ · 2 H₂O (1103.2) Ber. C 57.99 H 7.24 N 12.30

Gef. C 58.19 H 6.90 N 12.36

cyclof-D-Phe-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-] (c1). – a) *Durch Cyclisierung nach der Azidmethode*: Nach Arbeitsvorschrift VII mit 1.58 g (1.3 mmol) C- und N-terminal

entschütztem **10**; Ausb. 210 mg (17%); Schmp. 216–218°C; R_F (A) 0.05, (B) 0.81, (C) 0.86. – IR (KBr): 3300 (NH), 1630–1725 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Daten siehe Lit.⁴³⁾. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.1$ ($c = 0.5$, DMF). – FAB-MS: $m/z = 929$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_{10}\text{O}_{11}$ (929.1) Ber. C 59.47 H 6.50 N 15.08 Gef. C 59.23 H 6.52 N 14.79

b) *Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP*: Nach Arbeitsvorschrift VI mit C- und N-terminal entschütztem **11**; Ausb. 840 mg (45%).

cyclo[-D-Phe-Arg-Lys-Glu-Val-] · 2 HOAc (c1a): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 46 mg (0.05 mmol) **c1**; Ausb. 33 mg (89%); Schmp. 158–160°C (Zers.); R_F (A) 0.0, (B) 0.2, (C) 0.0, (D) 0.35. – Aminosäureanalyse: Phe 1.04, Arg 1.01, Lys 1.22, Glu 1.11, Val 1.0.

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe (12): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.55 g (12 mmol) Boc-Tyr-OH · DCHA¹⁵⁾ und 6.35 g (12 mmol) **2**. Das Produkt wird aus EtOH/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 8.65 g (95%); Schmp. 128–130°C; R_F (A) 0.15, (B) 0.80, (C) 0.85. – IR (KBr): 3310 (NH), 1640–1750 (C=O), 1375 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.6$ (br., 1H; N⁶H, Arg), 8.0–8.4 (2d, 2H; 2 NH), 7.4 (m, 5H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N⁶H, Lys), 7.1 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH, Tyr), 6.7 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.1–4.4 (m, 3H; 3 C^αH), 3.6 (s, 3H; OCH₃), 3.2 (m, 2H; C^δH₂, Arg), 3.0 (q, 2H; C^εH₂, Lys), 2.6–2.9 (m, 2H; C^βH₂, Tyr), 1.2–1.8 (m, 10H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.4 (s, 9H; Bu¹). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8$ ($c = 1$, absol. MeOH).

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OH (13): Nach Arbeitsvorschrift II mit 8.5 g (11 mmol) **12** und zusätzlich 15 ml 1 N NaOH; Ausb. 7.4 g (90%); Schmp. 94–95°C; R_F (A) 0.19, (B) 0.57, (C) 0.48. – IR (KBr): 3300 (NH), 1640–1720 (C=O), 1370 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Daten siehe **3**; das Signal bei $\delta = 3.6$ fehlt. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7$ ($c = 1$, absol. MeOH).

$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_{11}$ (744.8) Ber. C 54.83 H 6.49 N 15.05 Gef. C 54.64 H 6.39 N 14.84

Ddz-Asp(OBzl)-Val-OBu¹ (14): Nach Arbeitsvorschrift I mit 13.4 g (30 mmol) Ddz-Asp(OBzl)-OH¹⁶⁾ und 10.36 g (30 mmol) **7**. Das Produkt fällt als Öl an; Ausb. 16 g (88%); R_F (A) 0.68, (B) 0.69, (C) 0.75. – IR (NaCl): 3320 (NH), 1660–1730 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.6$ –7.8 (2d, 2H; 2 NH), 7.35 (m, 5H; Aromat), 6.5 (d, 2H; Aromat, Ddz), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.5 (m, 1H; C^αH, Asp), 4.1 (dd, 1H; C^αH, Val), 3.7 (s, 6H; Ddz, OCH₃), 2.6–2.9 (m, 2H; C^βH₂, Asp), 2.0 (m, 1H; C^βH, Val), 1.6 (s, 6H; Ddz, α,α -Dimethyl), 1.4 (s, 9H; Bu¹), 0.85 (d, 6H; C^γH₃, Val).

H-Asp(OBzl)-Val-OBu¹ · TFA (15): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 12 g (20 mmol) **14**; Ausb. 9.15 g (93%); Schmp. 126–128°C; R_F (A) 0.25, (B) 0.68, (C) 0.70. – IR (KBr): 3300–3400 (NH, NH₃⁺), 1660–1740 (C=O), 1370 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.7$ (d, 1H; NH, Val), 8.4 (br., 3H, NH₃⁺), 7.4 (m, 5H; Aromat), 5.15 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.1–4.3 (m, 2H; 2 C^αH), 2.9 (m, 2H; C^βH₂, Asp), 2.1 (m, 1H; C^βH, Val), 1.4 (s, 9H; Bu¹), 0.9 (d, 6H; C^γH₃, Val). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.6$ ($c = 1$, absol. MeOH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$ (492.5) Ber. C 53.66 H 6.33 N 5.68 Gef. C 54.36 H 6.40 N 5.81

H-D-Val-OBu¹ · TosOH (16): Nach Arbeitsvorschrift V mit 28 g (0.91 mmol) Z-D-Val-OBu¹³⁰⁾ $\langle [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.3$, ($c = 0.5$, absol. EtOH) \rangle ; Ausb. 26 g (83%); Schmp. 142–144°C; R_F (A) 0.22, (B) 0.57, (C) 0.68. – IR und NMR-Daten siehe **7**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.0$ ($c = 1$, MeOH).

Ddz-Asp(OBzl)-D-Val-OBu¹ (17): Nach Arbeitsvorschrift I mit 7.12 g (16 mmol) Ddz-Asp(OBzl)-OH¹⁶⁾ und 5.52 g (16 mmol) **16**. Das Produkt fällt als Öl an; Ausb. 8 g (83%); R_F (A) 0.74, (B) 0.81, (C) 0.86. – IR- und NMR-Daten siehe **14**.

H-Asp(OBzl)-D-Val-OBu' · TFA (10): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 7.7 g (12.8 mmol) **17**. Das Produkt konnte nicht kristallisiert werden; Ausb. 95%; $R_F(A)$ 0.21, (B) 0.48, (C) 0.71. — IR- und NMR-Daten siehe **15**.

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-OBu' (19): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.46 g (6 mmol) **13** und 3.25 g (6.6 mmol) **15**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EtOH/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 3.6 g (54%); Schmp. 108–110°C; $R_F(A)$ 0.0, (B) 0.91, (C) 0.84. — IR (KBr): 3280 (NH), 1625–1730 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.2 (br., 1H; OH, Tyr), 8.6 (br., 1H; N^GH, Arg), 7.8–8.35 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.2 (t, 1H; N^HH, Lys), 6.6 und 7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH, Tyr), 5.0–5.1 (2d, 4H; CH₂, Bzl), 4.7 (m, 1H; C^H, Asp), 4.05–4.4 (m, 4H; 4 C^H), 3.15 (m, 2H; C ^{δ} H₂, Arg), 2.6–3.0 (m, 6H; C ^{ϵ} H₂, Lys; C ^{β} H₂, Tyr; C ^{β} H₂, Asp), 2.05 (m, 1H; C ^{β} H, Val), 1.2–1.8 (m, 10H; C ^{β,γ,δ} H₂, Lys; C ^{β,γ} H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu^t), 0.85 (d, 6H; C ^{γ} H₃, Val). — $[\alpha]_D^{20}$ = -19.4 (c = 1, absol. MeOH).

C₅₄H₇₆N₁₀O₁₅ (1105.2) Ber. C 58.69 H 6.92 N 12.67 Gef. C 58.44 H 6.78 N 12.54

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-OBu' (20): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.47 g (6 mmol) **13** und 2.96 g (6 mmol) **18**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE umkristallisiert; Ausb. 2.05 g (31%); Schmp. 148–150°C; $R_F(A)$ 0.30, (B) 0.84, (C) 0.89. — IR- und NMR-Daten siehe **19**. — $[\alpha]_D^{20}$ = -14.6 (c = 0.5, DMF).

cyclof-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-J (c2). — a) *Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP aus 19*: Nach Arbeitsvorschrift VI mit 2.1 g (2.0 mmol) C- und N-terminal entschütztem **19**; Ausb. 558 mg (30%); Schmp. 238–242°C; $R_F(A)$ 0.0, (B) 0.88, (C) 0.92. — IR (KBr): 3300 (NH), 1630–1730 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³⁾. — $[\alpha]_D^{20}$ = -45.6 (c = 0.6 in DMF); FAB-MS: m/z = 931 [M + H]⁺.

C₄₅H₅₈N₁₀O₁₂ (931.0) Ber. C 58.05 H 6.27 N 15.05 Gef. C 57.85 H 6.07 N 15.08

b) *Durch Cyclisierung mit DCC/HOBt aus 19*: Ausführung und Aufarbeitung nach Arbeitsvorschrift VI, jedoch mit 1.0 g (7.5 mmol) HOBt anstelle von DMAP und 2.62 g (2.5 mmol) C- und N-terminal entschütztem **19**; Ausb. 80 mg (3.5%).

c) *Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP aus 20*: Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.05 g (1.0 mmol) C- und N-terminal entschütztem **20**; Ausb. 425 mg (45%).

cyclof-Tyr-Arg-Lys-Asp-D-Val-J · 2 HOAc (c2a): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 93 mg (0.1 mmol) **c2**; Ausb. 63 mg (81%); Schmp. 205°C (Zers.); $R_F(A)$ 0.0, (B) 0.22, (C) 0.0, (D) 0.43. — Aminosäurenanalyse: Tyr 0.81, Arg. 0.97, Lys 1.0, Asp 1.00, Val 1.01.

Ddz-Glu(OBzl)-D-Val-OBu' (21): Nach Arbeitsvorschrift I mit 8 g (17 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶⁾ und 6.2 g (18 mmol) **16**. Das Produkt fällt als Öl an; Ausb. 9.4 g (89%); $R_F(A)$ 0.77, (B) 0.84, (C) 0.98. — IR- und NMR-Daten siehe **8**.

H-Glu(OBzl)-D-Val-OBu' · TFA (22): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 9.2 g (15 mmol) **21**. Das Produkt wird aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 5.6 g (73%); Schmp. 135–138°C; $R_F(A)$ 0.21, (B) 0.67, (C) 0.60. — IR (KBr): 3280 (NH), 1745, 1645–1710 (C=O), 1370 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (60 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe **9**. — $[\alpha]_D^{20}$ = +25.6 (c = 1, MeOH).

C₂₃H₃₃F₃N₂O₇ (506.5) Ber. C 54.54 H 6.56 N 5.58 Gef. C 54.72 H 6.36 N 5.57

Ddz-Glu(OBzl)-D-Val-N₂H₂Boc (23): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.6 g (10 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶⁾ und 2.3 g (10 mmol) H-D-Val-N₂H₂Boc¹⁷⁾. Das Produkt wird als Schaum isoliert; Ausb. 5.5 g (82%); $R_F(A)$ 0.69, (B) 0.87, (C) 0.94. — IR- und NMR-Daten siehe **5**.

H-Glu(OBzl)-D-Val-N₂H₂Boc (24): Nach Arbeitsvorschrift VI/A mit 5.5 g (8 mmol) **23**; Ausb. 3.06 g (85%); Schmp. 111 °C; $R_F(A)$ 0.1, (B) 0.68, (C) 0.81. — IR (KBr): 3340, 3250 (NH), 1725, 1645 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe **6**. — $[\alpha]_D^{20} = +56.2$, ($c = 0.6$, MeOH).

C₂₂H₃₄N₄O₆ (450.5) Ber. C 58.65 H 7.60 N 12.43 Gef. C 57.78 H 7.50 N 12.63

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-OBu¹ (25): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.96 g (8 mmol) **13** und 5.06 g (10 mmol) **9**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus MeOH/EE umkristallisiert; Ausb. 6.1 g (68%); Schmp. 149–153 °C; $R_F(A)$ 0.1, (B) 0.85, (C) 0.91. — IR (KBr): Daten siehe **19**. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 9.25$ (s, 1H; OH, Tyr), 7.9–8.1 (m, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N⁶H, Lys), 7.0 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.85 (d, 1H; NH, Tyr), 6.65 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.0–4.4 (m, 5H; 5 C^αH), 3.15 (m, 2H; C^βH₂, Arg), 2.9–3.0 (m, 3H; C^εH₂, Lys; C^βH, Tyr), 2.6 (t, 1H; C^βH, Tyr), 2.4 (t, 2H; C^γH₂, Glu), 1.2–2.0 (m, 13H; C^βH, Val; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu¹), 0.85 (dd, 6H; C^γH₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = -20.8$ ($c = 1$, MeOH).

C₅₅H₇₈N₁₀O₁₅ (1119.2) Ber. C 59.02 H 7.02 N 12.52 Gef. C 58.78 H 6.94 N 12.29

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-OBu¹ (26): Nach Arbeitsvorschrift I mit 3.65 g (4.9 mmol) **13** und 3.55 g (7 mmol) **22**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 2.5 g (46%); Schmp. 159–163 °C; $R_F(A)$ 0.2, (B) 0.88, (C) 0.95. — IR- und NMR-Daten siehe **25**. — $[\alpha]_D^{20} = -7.98$ ($c = 0.6$, MeOH).

C₅₅H₇₈N₁₀O₁₅ (1119.2) Ber. C 59.02 H 7.02 N 12.52 Gef. C 58.96 H 6.88 N 12.33

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-N₂H₂Boc (27): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.46 g (6 mmol) **13** und 2.7 g (6 mmol) **24**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE umkristallisiert; Ausb. 2.4 g (34%); Schmp. 145–148 °C (Zers.); $R_F(A)$ 0.05, (B) 0.74, (C) 0.89. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 9.7$ (s, 1H; NH), 8.8 (s, 1H; NH), 7.8–8.6 (6d, 6H; 6 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat, Z; Bzl), 7.2 (t, 1H; N⁶H, Lys), 6.6–7.05 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.0–4.5 (m, 5H; 5 C^αH), 3.15 (br., 2H; C^δH₂, Arg), 2.95 (q, 2H; C^εH₂, Lys), 2.6–2.9 (m, 2H; C^βH₂, Tyr), 2.4 (m, 2H; C^γH₂, Glu), 1.9 (m, 1H; C^βH, Val), 1.2–1.8 (m, 12H; C^βH₂, Glu; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu¹), 0.85 (dd, 6H; C^γH₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ ($c = 1$, DMF).

cyclof-Tyr-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-J (c3). — a) Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP aus **25**: Nach Arbeitsvorschrift VI mit 2.4 g (2.2 mmol) C- und N-terminal geschütztem **25**; Ausb. 686 mg (33%); Schmp. 234–238 °C (Zers.); $R_F(A)$ 0.00, (B) 0.80, (C) 0.86. — IR (KBr): 3300 (NH), 1630–1730 cm^{-1} (C=O). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³. — $[\alpha]_D^{20} = -58.5$ ($c = 0.3$ in DMF). — FAB-MS: $m/z = 945$ [M + H]⁺.

C₄₆H₆₀N₁₀O₁₂ (945.0) Ber. C 58.47 H 6.39 N 14.82 Gef. C 57.91 H 6.52 N 14.94

b) Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP aus **26**: Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.45 (1.4 mmol) C- und N-terminal geschütztem **26**; Ausb. 610 mg (46%).

c) Durch Cyclisierung nach der Azid-Methode: Nach Arbeitsvorschrift VII mit 1.42 g (1.3 mmol) C- und N-terminal geschütztem **27**; Ausb. 360 mg (29%).

cyclof-Tyr-Arg-Lys-Glu-D-Val-J · 2 HOAc (c3a): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 94 mg (0.1 mmol) **c3**; Ausb. 65 mg (82%); Schmp. 142 °C (Zers.); $R_F(A)$ 0.0, (B) 0.22, (C) 0.0, (D) 0.44. — Aminosäureanalyse: Tyr 0.84, Arg 1.00, Lys 0.98, Glu 0.98, Val 1.01; Gehalt an D-Val 91.1%³⁹.

Boc-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OH (28): Nach Arbeitsvorschrift III mit 5.95 g (10 mmol) **1**. Das Produkt wird aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 5.23 g (90%); Schmp. 143–147°C; R_F (A) 0.0, (B) 0.53, (C) 0.60. — IR (KBr): 3320, 3460 (NH), 1620–1740 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe **1**; das Signal bei $\delta = 3.6$ fehlt. — $[\alpha]_D^{20} = -0.15$ ($c = 1$, MeOH).

Z-Val-Tyr-OBu^t (29): Nach Arbeitsvorschrift I mit 3.52 g (14 mmol) Z-Val-OH⁴¹) und 3.3 g (14 mmol) H-Tyr-OBu^{t30}). Das Produkt wird zu einem festen Schaum getrocknet; Ausb. 7.3 g (95%); R_F (A) 0.65, (B) 0.84, (C) 0.91. — IR (KBr): 3300 (NH), 1630–1730 (C=O), 1365 (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 9.2$ (d, 1H; NH), 7.35 (m, 5H; Aromat, Z), 7.2 (d, 1H; NH, Val), 6.6–7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 5.0 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.3 (m, 1H; C ^{α} H, Tyr), 3.9 (t, 1H; C ^{α} H, Val), 2.8 (m, 2H; C ^{β} H₂, Tyr), 1.9 (m, 1H; C ^{β} H, Val), 1.3 (s, 9H; Bu^t), 0.8 (dd, 6H; C ^{γ} H₃, Val).

H-Val-Tyr-OBu^t (30): Nach Arbeitsvorschrift V mit 7.0 g (14 mmol) **29**, jedoch ohne Zusatz von TosOH · H₂O. Das Produkt wird aus EE umkristallisiert; Ausb. 4.1 g (66 %); Schmp. 145–150°C; R_F (A) 0.05, (B) 0.51, (C) 0.64. — IR (KBr): 3380 (NH), 1630–1730 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 8.4$ (br., 1H; NH), 7.0–7.1 (m, 4H; Aromat, Tyr; NH₂), 6.7 (d, 2H; Aromat, Tyr), 4.3 (m, 1H; C ^{α} H, Tyr), 3.3 (br., 1H; C ^{α} H, Val), 2.8 (br., 2H; C ^{β} H₂, Tyr), 2.0 (br., 1H; C ^{β} H, Val), 1.3 (s, 9H; Bu^t), 0.8 (m, 6H; C ^{γ} H₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = +14.1$ ($c = 1$, MeOH).

Ddz-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBu^t (31): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.3 g (12 mmol) Ddz-Asp(OBzl)-OH¹⁶) und 4.0 g (12 mmol) **30**. Das Produkt wird zu einem festen Schaum getrocknet; Ausb. 8.3 g (90%); R_F (A) 0.45, (B) 0.78, (C) 0.80. — IR (KBr): 3320 (NH), 1640–1730 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 8.3$ (d, 1H; NH), 7.7 (d, 1H; NH), 7.6 (d, 1H; NH), 7.35 (m, 5H; Aromat, Bzl), 6.6–7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 6.3–6.5 (m, 3H; Aromat, Ddz), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.2–4.4 (m, 3H; 3C ^{α} H), 3.7 (s, 6H; OCH₃, Ddz), 2.6–2.9 (m, 4H; C ^{β} H₂, Tyr; C ^{β} H₂, Asp), 1.95 (m, 1H; C ^{β} H, Val), 1.6–1.7 (2s, 6H; Ddz, α,α -Dimethyl), 1.3 (s, 9H; Bu^t), 0.8 (dd, 6H; C ^{γ} H₂, Val).

H-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBu^t · TFA (32): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 8.3 g (10.8 mmol) **31**. Das Produkt fällt als Schaum an; Ausb. 5.2 g (80%); R_F (A) 0.0, (B) 0.65, (C) 0.70. — IR (KBr): 3300 (NH), 1730, 1640–1690 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 8.2$ –8.4 (2d, 2H; 2 NH), 7.35 (m, 5H; Aromat), 6.7–7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.2–4.4 (m, 3H; 3 C ^{α} H), 2.7–3.0 (m, 4H; C ^{β} H₂, Tyr; C ^{β} H₂, Asp), 2.0 (m, 1H; C ^{β} H, Val), 1.4 (s, 9H; Bu^t), 0.85 (t, 6H; C ^{γ} H₂, Val).

Boc-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBu^t (33): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.07 g (7 mmol) **28** und 3.6 g (5.5 mmol) **32**. Das Produkt wird aus EE umkristallisiert; Ausb. 3.16 g (52%); Schmp. 150°C (Zers.); R_F (A) 0.05, (B) 0.85, (C) 0.88. — IR (KBr): 3280 (NH), 1730, 1635 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 9.2$ (br., 1H; OH, Tyr), 7.55–8.5 (4d, 4H; 4 NH), 7.3 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N ^{α} H, Lys), 7.0 (d, 3H; Aromat, Tyr; NH, Tyr), 6.65 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2d, 4H; CH₂, Bzl), 4.7 (m, 1H; C ^{α} H, Asp), 3.9–4.25 (m, 4H; 4 C ^{α} H), 3.15 (m, 2H; C ^{δ} H₂, Arg), 2.6–2.95 (m, 4H; C ^{α} H₂, Lys; C ^{β} H₂, Tyr), 1.95 (m, 1H; C ^{β} H, Val), 1.2–1.7 (m, 10H; C ^{β,γ} H₂, Arg; C ^{β,γ} H₂, Lys), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu^t), 0.8 (t, 6H; C ^{γ} H₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ ($c = 0.3$, DMF).

$C_{54}H_{76}N_{10}O_{15} \cdot 2 H_2O$ (1105.2 + 36) Ber. C 57.74 H 6.99 N 12.47
Gef. C 57.93 H 6.73 N 12.35

cyclof-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-D-Tyr-J (c4): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.26 g (1.2 mmol) C- und N-terminal entschütztem **33**; Ausb. 200 mg (18%); Schmp.

208–210°C; R_F (A) 0.00, (B) 0.82, (C) 0.86. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Daten siehe Lit.⁴³⁾. – $[\alpha]_D^{20} = -47.4$ ($c = 0.2$, DMF).

$\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_{10}\text{O}_{12} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (931.0 + 18) Ber. C 56.95 H 6.36 N 14.76
Gef. C 56.79 H 6.36 N 14.41

cyclo[-Arg-Lys-Asp-Val-D-Tyr-J] \cdot 2 HOAc (**c4a**): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 46 mg (0.05 mmol) **c4**; Ausb. 40 mg (92%); Schmp. 160–162°C (Zers.); R_F (B) 0.2, (D) 0.34. – Aminosäurenanalyse: D-Tyr 0.87, Arg 0.95, Lys 1.0, Asp 1.44, Val 1.03.

Boc-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OMe (**34**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.18 g (17 mmol) Boc-Trp-OH²⁶⁾ und 7.96 g (15 mmol) **2**. Das Produkt wird aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 11.6 g (95%); Schmp. 95–96%; R_F (A) 0.0, (B) 0.85, (C) 0.88. – IR (KBr): 3300 (NH), 1610–1740 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.8$ (s, 1H; Indol), 7.95–8.35 (2d, 2H; NH, Arg; NH, Lys), 7.58 (d, 1H; Aromat, Trp), 7.35 (m, 5H; Aromat), 7.25 (t, 1H; NH, Lys), 6.9–7.1 (m, 4H; Aromat, Trp), 6.8 (d, 1H; NH, Trp), 5.0 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.2–4.4 (m, 3H; 3 C^αH), 3.6 (s, 3H; OCH₃), 3.15 (m, 2H; C^δH₂, Arg), 2.8–3.1 (m, 4H; C^εH₂, Lys; C^βH₂, Trp), 1.25–1.8 (m, 10H; C^{β,γ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3 (s, 9H; Bu¹). – $[\alpha]_D^{20} = -16.39$ ($c = 1$, MeOH).

Boc-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-OH (**35**): Nach Arbeitsvorschrift III mit 11 g (14 mmol) **34**. Das Produkt wird aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 9.5 g (88%); Schmp. 131–132°C (Zers.); R_F (A) 0.0, (B) 0.79, (C) 0.54. – IR (KBr): 3300 (NH), 1620–1730 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Daten siehe **34**; das Signal bei $\delta = 3.6$ fehlt. – $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ ($c = 1$, MeOH).

$\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_{10}$ (766.7) Ber. C 56.32 H 6.43 N 16.42 Gef. C 56.04 H 6.28 N 16.47

Boc-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-OBu¹ (**36**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 6.9 g (9 mmol) **13** und 4.43 g (9 mmol) **15**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 6.3 g (62%); Schmp. 121–125°C; R_F (A) 0.14, (B) 0.85, (C) 0.86. – IR-Daten siehe **19**. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.75$ (s, 1H; NH, Indol), 7.6–8.35 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 6.9–7.2 (m, 5H; N^δH, Lys; Aromat, Trp; NH, Trp), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.0–4.7 (m, 5H; 5 C^αH), 2.6–3.15 (m, 8H; C^αH₂, Arg; C^εH₂, Lys; C^βH₂, Tyr; C^βH₂, Asp), 2.0 (m, 1H; C^βH, Val), 1.2–1.7 (m, 10H; C^{β,γ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 0.75 (d, 6H; C^γH₃, Val). – $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c = 1$, MeOH).

$\text{C}_{56}\text{H}_{77}\text{N}_{11}\text{O}_{14}$ (1128.2) Ber. C 59.62 H 6.87 N 13.66 Gef. C 59.38 H 6.63 N 13.45

cyclo[-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-J] (**c5**): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 2.14 g (2.0 mmol) C- und N-terminal 4 entschütztem **36**; Ausb. 590 mg (31%); Schmp. 243–245°C; R_F (A) 0.0, (B) 0.72, (C) 0.87. – IR (KBr): 3320 (NH), 1620–1740 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): Daten siehe Lit.⁴³⁾. – $[\alpha]_D^{20} = -39.8$ ($c = 0.5$, DMF). – FAB-MS: $m/z = 955$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{N}_{11}\text{O}_{11}$ (954.0) Ber. C 59.17 H 6.22 N 16.15 Gef. C 59.28 H 6.27 N 16.11

cyclo[-Trp-Arg-Lys-Asp-D-Val-J] \cdot 2 HOAc (**c5a**): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 71.5 mg (0.075 mmol) **c5**. Das Produkt erscheint violett; Ausb. 54 mg (90%); Schmp. 158–162°C (Zers.); R_F (A) 0.0, (B) 0.2, (C) 0.0, (D) 0.41 sowie rosafarbener Nachläufer.

Boc-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-OBu¹ (**37**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 6.9 g (9 mmol) **35** und 4.6 g (9 mmol) **9**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 5.8 g (56%); Schmp. 132–136°C; R_F (A) 0.35, (B) 0.88, (C) 0.92. – IR (KBr): 3200–3500 (NH), 1625–1725 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.8$ (s, 1H; NH, Indol), 7.6–8.6 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat),

7.25 (t, 1H; N^εH, Lys), 6.85–7.1 (m, 4H; Aromat, Trp; NH, Trp), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.4 (m, 2H; 2 C^αH), 4.2 (m, 2H; 2 C^αH), 4.0 (m, 1H; C^αH), 3.15 (br., 2H; C^δH₂, Arg), 2.9–3.1 (m, 4H; C^βH₂, Trp; C^εH₂, Lys), 2.4 (t, 2H; C^γH₂, Glu), 1.2–2.0 (m, 13H; C^βH₂, Glu; C^βH, Val; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3–1.35 (2s, 18H; Bu^t), 0.8 (dd, 6H; C^γH₃, Val). – $[\alpha]_D^{20} = -24.3$ ($c = 1$, MeOH).

C₅₇H₇₉H₁₁O₁₄ (1142.3) Ber. C 59.94 H 6.97 N 13.49 Gef. C 59.87 H 7.19 N 13.27

cyclo[-Trp-Arg(NO₂)-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-] (**c6**): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 2.17 g (2.0 mmol) C- und N-terminal entschütztem **37**; Ausb. 660 mg (34%); Schmp. 236–240°C; R_F(A) 0.0, (B) 0.78, (C) 0.86. – IR (KBr): Daten siehe **c5**. – ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³. – $[\alpha]_D^{20} = -46.6$ ($c = 0.5$, DMF). – FAB-MS: $m/z = 969$ [M + H]⁺.

C₄₈H₆₁N₁₁O₁₁ · H₂O (968.0 + 18) Ber. C 58.46 H 6.43 N 15.62
Gef. C 58.96 H 6.78 N 15.62

cyclo[-Trp-Arg-Lys-Glu-D-Val-] · 2 HOAc (**c6a**): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 72 mg (0.075 mmol) **c6**; Ausb. 51 mg (83%); Schmp. 173–175°C (Zers.); R_F(A) 0.0, (B) 0.2, (C) 0.0, (D) 0.39. – Aminosäureanalyse: Arg 0.98, Lys 0.99, Glu 1.04, Val 1.01; Trp wird zerstört.

Boc-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-OMe (**38**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 7.6 g (20 mmol) Boc-D-Lys(Z)-OH⁴⁶ <Öl, $[\alpha]_D^{20} = -3.5$ ($c = 1$, absol. MeOH); Vergleich: Boc-Lys(Z)-OH, $[\alpha]_D^{20} = +3.9$ ($c = 1$, absol. MeOH) und 8.1 g (30 mmol) H-Arg(NO₂)-OMe · HCl⁴⁷. Das Produkt wird zum Schaum getrocknet; Ausb. 11.8 g (95%); R_F(A) 0.42, (B) 0.84, (C) 0.85. – IR- und NMR-Daten siehe **1**. – $[\alpha]_D^{20} = 0$ ($c = 1$, MeOH).

Boc-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-OH (**39**): Nach Arbeitsvorschrift III mit 7.4 g (12.4 mmol) **38**. Das Produkt fällt als Schaum an; Ausb. 7 g (95%); R_F(A) 0.1, (B) 0.79, (C) 0.65. – IR (KBr): 3320 (NH), 1620–1720 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe **1**; das Signal bei $\delta = 3.6$ fehlt.

Boc-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBu^t (**40**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 2.1 g (3.6 mmol) **39** und 3.93 g (6 mmol) **32**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 1.5 g (38%); Schmp. 107–108°C; R_F(A) 0.05, (B) 0.84, (C) 0.92. – IR (KBr): 3300 (NH), 1635–1735 (C=O), 1365 cm⁻¹ (Bu^t). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): $\delta = 9.2$ (s, 1H; OH, Tyr), 7.55–8.35 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N^εH, Lys), 7.0 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH, Lys), 6.6 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.7 (m, 1H; C^αH, Asp), 4.25 (m, 3H; 3 C^αH), 3.9 (m, 1H; C^αH), 3.15 (m, 2H; C^δH₂, Arg), 2.8–3.0 (m, 4H; C^εH₂, Lys; C^βH₂, Tyr), 1.2–2.0 (m, 11H; C^βH, Val; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu^t), 0.75 (dd, 6H; C^γH₃, Val). – $[\alpha]_D^{20} = -12.3$ ($c = 0.2$, DMF).

cyclo[-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Asp(OMe)-Val-Tyr-] (**c7**): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.26 g (1.2 mmol) C- und N-terminal entschütztem **40**. Bei der Aufarbeitung wird die Benzylester-Schutzgruppe durch Umesterung fast vollständig in den Methylester umgewandelt; Ausb. 320 mg (31%); Schmp. 228–230°C (Zers.); R_F(A) 0.0, (B) 0.72, (C) 0.78. – IR (KBr): 3300 (NH), 1640–1735 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³. – $[\alpha]_D^{20} = -38.4$ ($c = 0.5$, DMF). – FAB-MS: $m/z = 855$ [M + H]⁺.

C₃₉H₅₄N₁₀O₁₂ (854.9) Ber. C 54.80 H 6.36 N 16.39 Gef. C 54.34 H 6.09 N 16.48

cyclo[-D-Lys-Arg-Asp-Val-Tyr-] · 2 HOAc (**c7a**): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 78 mg (0.09 mmol) **c7**; Ausb. 54 mg (78%); Schmp. 240°C (Zers.); R_F(A) 0.0, (B) 0.19, (C) 0.0, (D) 0.41.

Ddz-Glu(OBzl)-Val-Tyr-OBu' (**41**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.5 g (12 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶ und 4.9 g (14 mmol) **30**. Das Produkt fällt als Schaum an; Ausb. 8.7 g (93%); R_f (A) 0.65, (B) 0.83, (C) 0.85. — IR (KBr): 3300 (NH), 1640–1730 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹).

H-Glu(OBzl)-Val-Tyr-OBu' · TFA (**42**): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 8.7 g (11 mmol) **41**; Ausb. 5.9 g (79%); Schmp. 75–80°C; R_f (A) 0.0, (B) 0.75, (C) 0.73. — IR (KBr): Daten siehe **32**. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 8.4 (dd, 2H; NH), 8.25 (br., 3H; NH $\frac{1}{2}$), 7.35 (m, 5H; Aromat, Bzl), 6.65–7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 4.3 (m, 2H; 2 C ^{α} H), 3.9 (m, 1H; C ^{α} H), 2.8 (d, 2H; C ^{β} H₂, Tyr), 2.5 (m, 2H; C ^{γ} H₂, Glu), 2.0 (m, 3H; C ^{β} H, Val; C ^{β} H₂, Glu), 1.3 (s, 9H; Bu¹), 0.9 (t, 6H; C ^{γ} H₃, Val).

Ddz-Glu(OBzl)-Val-Tyr-N₂H₂Boc (**43**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.6 g (10 mmol) Ddz-Glu(OBzl)-OH¹⁶ und 6.8 g (12 mmol) H-Val-Tyr-N₂H₂Boc⁴⁸. Das Produkt fällt als fester Schaum an; Ausb. 7.7 g (92%); R_f (A) 0.25, (B) 0.80, (C) 0.85. — IR (KBr): 3280 (NH), 1640–1740 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.8 (br., 1H; NH), 8.8 (br., 1H; NH), 8.0 (br., 1H; NH), 7.6 (d, 1H; NH), 7.35 (m, 5H; 5H, Aromat), 7.1 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH), 6.6 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.5 (d, 2H; Aromat, Ddz), 6.3 (t, 1H; Aromat, Ddz), 5.1 (s, 2H; CH₂, Bzl), 3.95–4.5 (m, 3H; 3 C ^{α} H), 2.6–2.9 (m, 2H; C ^{β} H₂, Tyr), 2.4 (t, 2H; C ^{γ} H₂, Glu), 1.6–1.7 (2s, 6H; Ddz, α,α -Dimethyl), 1.4–1.9 (m, 3H; C ^{γ} H₂, Glu; C ^{β} H, Val), 1.4 (s, 9H; Bu¹), 0.7 (dd, 6H; C ^{γ} H₃, Val).

H-Glu(OBzl)-Val-Tyr-N₂H₂Boc · TFA (**44**): Nach Arbeitsvorschrift IV/B mit 7.6 g (9 mmol) **43**. Das Produkt wird aus EtOH/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 5.4 g (82%); Schmp. 134–137°C; R_f (A) 0.0, (B) 0.75, (C) 0.86. — IR (KBr): 3280 (NH), 1640–1740 (C=O), 1370 cm^{-1} (Bu¹).

Boc-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-OBu' (**45**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 4.65 g (8 mmol) **39** und 5.85 g (8.8 mmol) **42**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 5.0 g (56%); Schmp. 144–146°C; R_f (A) 0.05, (B) 0.83, (C) 0.91. — IR (KBr): 3200–3500 (NH), 1630–1740 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu¹). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 7.7–8.25 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N ^{α} H, Lys), 7.0 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH, Lys), 6.6 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.2–4.35 (m, 4H; 4 C ^{α} H), 3.85 (m, 1H; C ^{α} H), 3.15 (m, 2H; C ^{β} H₂, Arg), 2.95 (q, 2H; C ^{α} H₂, Lys), 2.8 (d, 2H; C ^{β} H₂, Tyr), 2.4 (m, 2H; C ^{γ} H₂, Glu), 1.2–2.0 (m, 13H; C ^{β} H, Val; C ^{β} H₂, Glu; C ^{β,γ} H₂, Lys; C ^{β,γ} H₂, Arg), 1.3–1.35 (2s, 18H; Bu¹), 0.8 (t, 6H; C ^{γ} H₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = -18.1$ ($c = 1$, MeOH).

C₅₅H₇₈N₁₀O₁₅ (1119.2) Ber. C 59.02 H 7.07 N 12.52 Gef. C 59.17 H 7.33 N 12.39

Boc-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-N₂H₂Boc (**46**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 3.2 g (5.5 mmol) **39** und 4.0 g (5.5 mmol) **44**. Das Produkt wird aus EE umkristallisiert; Ausb. 2.3 g (36%); Schmp. 159–162°C (Zers.); R_f (A) 0.18, (B) 0.85, (C) 0.90. — IR (KBr): Daten siehe **27**. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 9.8 (br., 1H; NH, Hydrazid), 9.1 (s, 1H; Tyr, OH), 8.8 (br., 1H; NH, Hydrazid), 7.6–7.85 (m, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N ^{α} H, Lys), 6.6 und 7.0 (2d, 4H; Aromat, Tyr), 6.9 (d, 1H; NH, Lys), 5.0–5.1 (2d, 4H; CH₂, Bzl), 4.1–4.5 (m, 4H; 4 C ^{α} H), 3.9 (m, 1H; C ^{α} H), 3.15 (m, 2H; C ^{β} H₂, Arg), 2.6–3.0 (m, 4H; C ^{α} H₂, Lys; C ^{β} H₂, Tyr), 2.3 (m, 2H; C ^{β} H₂, Glu), 1.2–2.0 (m, 13H; C ^{β} H, Val; C ^{β} H₂, Glu; C ^{β,γ} H₂, Lys; C ^{β,γ} H₂, Arg), 0.7 (t, 6H; C ^{γ} H₃, Val). — $[\alpha]_D^{20} = -5.7$ ($c = 1$, DMF).

C₅₆H₈₀N₁₂O₁₆ (1177.3) Ber. C 57.13 H 6.84 N 14.28 Gef. C 56.94 H 6.79 N 14.03

cyclo[-D-Lys(Z)-Arg(NO₂)-Glu(OBzl)-Val-Tyr-] (**c8**). — a) Durch Cyclisierung mit EDCI/DMAP: Nach Arbeitsvorschrift VI mit 2.02 g (2.0 mmol) C- und N-terminal ent-

geschütztem **45**; Ausb. 910 mg (48%); Schmp. 243–245 °C; R_F (A) 0.0, (B) 0.79, (C) 0.86. – IR (KBr): 3300 (NH), 1620–1730 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]$ DMSO): Daten siehe Lit.⁴³⁾. – $[\alpha]_D^{20} = -41.4$ ($c = 0.5$, DMF). – FAB-MS: $m/z = 945$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$ (945.0) Ber. C 58.47 H 6.39 N 14.82 Gef. C 58.18 H 6.27 N 14.67

b) *Durch Cyclisierung nach der Azid-Methode*: Nach Arbeitsvorschrift VII mit 1.42 g (1.3 mmol) C- und N-terminal entschütztem **46**; Ausb. 370 mg (30%).

cyclo[-D-Lys-Arg-Glu-Val-Tyr-] · 2 HOAc (c8a): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 94 mg (0.1 mmol) **c8**; Ausb. 68 mg (87%); Schmp. 238–240 °C (Zers.); R_F (A) 0.0, (B) 0.21, (C) 0.0, (D) 0.43. – Aminosäureanalyse: Lys 0.99, Arg 0.99, Glu 1.00, Val 1.03, Tyr 0.95; Gehalt an D-Tyr 5.3%³⁹⁾.

Boc-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-OMe (47): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.27 g (16 mmol) Boc-Arg(NO₂)-OH¹³⁾ und 5.44 g (16.5 mmol) H-D-Lys(Z)-OMe · HCl¹⁴⁾. Das Produkt fällt als Schaum an; Ausb. 8.7 g (88%); R_F (A) 0.18, (B) 0.84, (C) 0.87. – IR (KBr): Daten siehe 1. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 8.5$ (br., 1H; N^GH, Arg), 8.15 (d, 1H; NH, Arg), 7.9 (br., 2H; 2 N^GH, Arg), 7.35 (m, 5H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N^HH, Lys), 6.8 (d, 1H; NH, Lys), 5.0 (s, 2H; CH₂, Bzl), 3.9–4.2 (m, 2H; 2 C^αH), 3.6 (s, 3H; OCH₃), 3.15 (m, 2H; C^βH₂, Arg), 2.95 (q, 2H; C^βH₂, Lys), 1.2–1.7 (m, 10H; C^{β,γ,δ}H₂), Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.4 (s, 9H; Bu'). – $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ ($c = 1$, absol. MeOH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_9$ (595.7) Ber. C 52.43 H 6.94 N 16.47 Gef. C 52.42 H 6.79 N 16.51

H-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-OMe · HCl (48): Nach Arbeitsvorschrift II mit 8.5 g (14.3 mmol) **47**; Ausb. 6.8 g (89%); Schmp. 187–190 °C; R_F (A) 0.0, (B) 0.48, (C) 0.43. – IR (KBr): 3300–3380 (NH), 1650–1745 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]$ DMSO): Daten siehe 2. – $[\alpha]_D^{20} = 26.1$ ($c = 1$, absol. MeOH).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_7$ (529.7) Ber. C 47.61 H 6.08 N 18.51 Gef. C 47.95 H 6.20 N 18.29

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-OMe (49): Nach Arbeitsvorschrift I mit 5.09 g (11 mmol) Boc-Tyr-OH · DCHA¹⁵⁾ und 5.29 g (10 mmol) **48**. Das Produkt wird aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 7.6 g (95%); Schmp. 90–91 °C; R_F (A) 0.15, (B) 0.86, (C) 0.84. – IR (KBr): 3200–3460 (NH), 1630–1740 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu'). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]$ DMSO): Daten siehe 12. – $[\alpha]_D^{20} = +1.2$ ($c = 1$, MeOH).

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-OH (50): Nach Arbeitsvorschrift III mit 7.4 g (9.7 mmol) **49** und zusätzlich 13.6 ml 1 N NaOH. Das Produkt wird aus EtOH/EE umkristallisiert; Ausb. 5.95 g (83%); Schmp. 98–100 °C; R_F (A) 0.0, (B) 0.79, (C) 0.52. – IR (KBr): 3340 (NH), 1640–1730 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu'). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]$ DMSO): Daten siehe 13.

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-OBu' (51): Nach Arbeitsvorschrift I mit 2.98 g (4 mmol) **50** und 2.46 g (5 mmol) **15**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 2.0 g (45%); Schmp. 135–137 °C; R_F (A) 0.0, (B) 0.85, (C) 0.93. – IR (KBr): 3300 (NH), 1640–1730 (C=O), 1365 cm^{-1} (Bu'). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz; $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 7.8$ –8.5 (4d, 4H; 4 NH), 7.35 (m, 10H; Aromat), 7.25 (t, 1H; N^HH, Lys), 7.05 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.85 (d, 1H; NH, Tyr), 6.6 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.75 (m, 1H; C^αH, Asp), 4.0–4.4 (m, 4H; 4 C^αH), 3.2 (br., 2H; C^δH₂, Arg), 2.6–3.0 (m, 4H; C^αH₂, Lys; C^βH₂, Tyr), 2.0 (m, 1H; C^βH, Val), 1.2–1.8 (m, 10H; C^{β,γ,δ}H₂, Lys; C^{β,γ}H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu'), 0.85 (d, 6H; C^γH₃, Val). – $[\alpha]_D^{20} = -11.5$ ($c = 0.5$, MeOH).

$\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{N}_{10}\text{O}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1105.3 + 18) Ber. C 57.74 H 6.99 N 12.47
Gef. C 57.55 H 6.83 N 12.53

cyclof-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Asp(OBzl)-D-Val-] (**c9**): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.68 g (1.6 mmol) C- und N-terminal entschütztem **51**; Ausb. 560 mg (38%); Schmp. > 320 °C; *R_F*(A) 0.1, (B) 0.79, (C) 0.95. — IR (KBr): 3300 (NH), 1630–1730 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³. — [α]_D²⁰ = -44.4 (c = 0.5, DMF). — FAB-MS: *m/z* = 931 [M + H]⁺.

C₄₅H₅₈N₁₀O₁₂ · H₂O (931.0) Ber. C 56.95 H 6.36 N 14.76

Gef. C 56.84 H 6.38 N 14.66

cyclof-Tyr-Arg-D-Lys-Asp-D-Val-] · 2 HOAc (**c9a**): Nach Arbeitsvorschrift VII mit 56 mg (0.06 mmol) **c9**; Ausb. 40 mg (85%); Schmp. > 240 °C (Zers.); *R_F*(A) 0.0, (B) 0.19, (C) 0.0, (D) 0.45. — Aminosäureanalyse: Gehalt an D-Val 95.1%³⁹.

Boc-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Glu(OBzl)-Val-OBu' (**52**): Nach Arbeitsvorschrift I mit 2.9 g (3.9 mmol) **50** und 3.04 g (6 mmol) **9**. Nach Gelchromatographie wird das Produkt aus EE/Diethylether umkristallisiert; Ausb. 2.15 g (49%); Schmp. 128–132 °C; *R_F*(A) 0.15, (B) 0.89, (C) 0.84. — IR (KBr): Daten siehe **51**. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): δ = 7.95–8.15 (3d, 3H; 3 NH), 7.35 (m, 11H; Aromat, NH), 7.2 (t, 1H; N^εH, Lys), 7.05 (d, 2H; Aromat, Tyr), 6.8 (d, 1H; NH, Tyr), 6.6 (d, 2H; Aromat, Tyr), 5.0–5.1 (2s, 4H; CH₂, Bzl), 4.2–4.5 (m, 3H; 3 C^αH), 3.95–4.15 (m, 2H; 2 C^βH), 3.15 (br., 2H; C^δH₂, Arg), 2.8–3.0 (m, 3H; C^εH₂, Lys; C^δH, Tyr), 2.6 (m, 1H; C^βH, Tyr), 2.4 (t, 2H; C^γH₂, Glu), 2.0 (m, 2H; C^βH, Val; C^βH, Glu), 1.2–1.85 (m, 11H; C^βH, Glu; C^{β,γ,δ}H₂, Arg), 1.3–1.4 (2s, 18H; Bu'), 0.9 (dd, 6H; C^γH₃, Val). — [α]_D²⁰ = -7.3 (c = 0.6, MeOH).

cyclof-Tyr-Arg(NO₂)-D-Lys(Z)-Glu(OBzl)-D-Val-] (**c10**): Nach Arbeitsvorschrift VI mit 1.84 g (1.7 mmol) C- und N-terminal entschütztem **52**; Ausb. 560 mg (35%); Schmp. > 320 °C; *R_F*(A) 0.0, (B) 0.78, (C) 0.84. — IR (KBr): Daten siehe **c9**. — ¹H-NMR (270 MHz; [D₆]DMSO): Daten siehe Lit.⁴³. — [α]_D²⁰ = -13.5 (c = 0.5, DMF). — FAB-MS: *m/z* = 945 [M + H]⁺.

C₄₆H₆₀N₁₀O₁₂ (945.0) Ber. C 58.47 H 6.39 N 14.82 Gef. C 58.56 H 6.11 N 14.91

cyclof-Tyr-Arg-D-Lys-Glu-D-Val-] · 2 HOAc (**c10a**): Nach Arbeitsvorschrift VIII mit 7.0 mg (0.075 mmol) **c10**; Ausb. 51 mg (86%); Schmp. > 240 °C (Zers.); *R_F*(A) 0.0, (B) 0.21, (C) 0.0, (D) 0.46.

CAS-Registry-Nummern

1: 68455-62-9 / **c1**: 87192-28-7 / **c1a**: 100164-83-8 / **2**: 68455-63-0 / **c2**: 96393-61-2 / **c2a**: 96356-59-1 / **3**: 100102-78-1 / **c3**: 96393-62-3 / **c3a**: 96356-61-5 / **4**: 100102-79-2 / **c4**: 100017-93-4 / **c4a**: 100164-85-0 / **5**: 100102-80-5 / **c5**: 100017-94-5 / **c5a**: 100164-86-1 / **6**: 100102-81-6 / **c6**: 100017-95-6 / **c6a**: 100164-87-2 / **7**: 97268-33-2 / **c7**: 99922-83-5 / **c7a**: 100164-88-3 / **8**: 97251-07-5 / **c8**: 99922-84-6 / **c8a**: 100164-89-4 / **9**: 97251-09-7 / **c9**: 100017-96-7 / **c9a**: 100164-91-8 / **10**: 100102-82-7 / **c10**: 100017-97-8 / **c10a**: 100164-93-0 / **11**: 100102-83-8 / **12**: 96356-48-8 / **13**: 96356-49-9 / **14**: 97251-02-0 / **15**: 97251-05-3 / **16**: 100102-84-9 / **17**: 96356-50-2 / **18**: 96356-53-5 / **19**: 97277-24-2 / **20**: 96356-56-8 / **21**: 96356-51-3 / **22**: 96356-55-7 / **23**: 100102-85-0 / **24**: 100102-86-1 / **25**: 97277-25-3 / **26**: 96356-57-9 / **27**: 100102-87-2 / **28**: 100102-88-3 / **29**: 100102-89-4 / **30**: 100102-90-7 / **31**: 100102-91-8 / **32**: 100102-93-0 / **33**: 100102-94-1 / **34**: 100102-95-2 / **35**: 100102-96-3 / **36**: 100102-97-4 / **37**: 100102-98-5 / **38**: 100102-99-6 / **39**: 100103-00-2 / **40**: 100103-01-3 / **41**: 100103-02-4 / **42**: 100103-04-6 / **43**: 100103-05-7 / **44**: 100103-07-9 / **45**: 100103-08-0 / **46**: 100103-09-1 / **47**: 100103-10-4 / **48**: 100103-11-5 / **49**: 100103-12-6 / **50**: 100103-13-7 / **51**: 100103-14-8 / **52**: 100103-15-9 / DMPA: 60529-76-2 / Boc-Arg(NO₂)-OH: 2188-18-3 / H-Lys(Z)-OMe · HCl: 27894-50-4 / Boc-D-Phe-OH: 18942-49-9 / Ddz-Glu(OBzl)-OH: 51219-79-5 / H-Val-N₂H₂Boc: 5123-56-8 / Z-Val-OBu': 16874-02-5 / Boc-Tyr-OH · DCHA: 16944-14-2 / Ddz-Asp(OBzl)-OH: 70082-73-4 / Z-D-Val-OBu': 65464-61-1 / H-D-ValN₂H₂Boc: 68365-85-5 /

Z-Val-OH: 1149-26-4 / H-Tyr-OBu^t: 16874-12-7 / Boc-Trp-OH: 13139-14-5 / Boc-D-Lys(Z)-OH: 55878-47-2 / H-Arg(NO₂)-OMe · HCl: 51298-62-5 / H-Val-Tyr-N₂H₂Boc: 59016-86-3 / H-D-Lys(Z)-OMe · HCl: 1158-36-6 / Thymopoitin: 1122-58-3

- ¹⁾ H. Kessler, *Angew. Chem.* **94**, 509 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 512 (1982).
- ²⁾ G. Goldstein, M. P. Scheid, E. A. Boyse, D. H. Schlesinger und J. Van Wauwe, *Science* **204**, 1309 (1979).
- ³⁾ ^{3a)} N. R. Krishna, D. H. Huang, D. M. Cheng und G. Goldstein, *Biochemistry* **19**, 5557 (1980). — ^{3b)} G. Goldstein in *Peptides, Synthesis — Structure — Function* (Édit. D. H. Rich und E. Gross), S. 535, Pierce Chem. Corp., Rockford, Ill., 1981.
- ⁴⁾ D. Tourwé, J. L. De Coen, K. Hallenga und G. Van Binst, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **23**, 84 (1984).
- ⁵⁾ T. Audha, D. H. Schlesinger und G. Goldstein, *Biochemistry* **20**, 6195 (1981).
- ⁶⁾ N. R. Krishna, G. A. Heavner und J. B. Vaughn, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6930 (1983).
- ⁷⁾ W. König, R. Geiger, H. Müllner, R. Obermeier und H. Neubauer in *Peptides 1984* (Edit. U. Ragnarsson), S. 427, Almquist & Wiksell, Stockholm 1984.
- ⁸⁾ H. Kessler, B. Kutscher, G. Mager und E. Grell, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1541.
- ⁹⁾ H. Wissmann und H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **92**, 129 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 133 (1980).
- ¹⁰⁾ ^{10a)} N. Izumiya, T. Kato und M. Waki, *Biopolymers* **20**, 1785 (1981). — ^{10b)} A.-X. Ji und M. Bodanszky, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **22**, 590 (1983).
- ¹¹⁾ K. Hofmann, A. Lindemann, M. Z. Magee und N. H. Knan, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 470 (1952).
- ¹²⁾ Y. S. Klausner und M. Bodanszky, *Synthesis* **1974**, 549.
- ¹³⁾ E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* **702**, 188 (1967).
- ¹⁴⁾ R. A. Boissonas, S. Guttman, R. L. Hugenin, P.-A. Jaquenond und E. Sandrin, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1867 (1958).
- ¹⁵⁾ G. Hölzemann, Diplomarbeit, Univ. Frankfurt 1980.
- ¹⁶⁾ C. Birr, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1652.
- ¹⁷⁾ E. Wünsch und F. Drees, *Chem. Ber.* **99**, 110 (1966).
- ¹⁸⁾ M. A. Ondetti, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4711 (1968).
- ¹⁹⁾ C. Ramakrishnan und B. N. N. Rao, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **15**, 81 (1980).
- ²⁰⁾ P. M. Hardy, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, *Tetrahedron* **19**, 95 (1963).
- ²¹⁾ R. Schwyzer, A. Tun-Kyi, M. Cariezel und P. Moser, *Helv. Chim. Acta* **53**, 15 (1970).
- ²²⁾ M. Bodanszky und J. B. Henes, *Biorg. Chem.* **4**, 212 (1975).
- ²³⁾ Y. A. Bara, A. Friedrich, W. Hehlein, H. Kessler, P. Kondor, M. Molter und H. J. Veith, *Chem. Ber.* **111**, 1029 (1978).
- ²⁴⁾ A. Sakurai und Y. Okamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 540 (1979).
- ²⁵⁾ S. L. Portuova, V. V. Shillin, T. A. Balashova, V. F. Bystrov, V. T. Ivanov und Y. A. Ovchinnikov, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3085.
- ²⁶⁾ E. Schnabel, H. Herzog und P. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **716**, 175 (1969).
- ²⁷⁾ Th. Wieland, C. Birr und F. Flor, *Liebigs Ann. Chem.* **727**, 130 (1969).
- ²⁸⁾ A. Schöberl, W. Rimpler und E. Clauß, *Chem. Ber.* **103**, 2252 (1970).
- ²⁹⁾ A. B. Mauger, O. A. Stewart, R. J. Highet und J. V. Silverton, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 174 (1982).
- ³⁰⁾ Analog G. W. Anderson und F. W. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3359 (1960).
- ³¹⁾ M. K. Dhaon, J. H. Gardner und R. K. Olsen, *Tetrahedron* **18**, 57 (1981).
- ³²⁾ W. König und R. Geiger, *Chem. Ber.* **103**, 788 (1970).
- ³³⁾ G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 567 (1978).
- ³⁴⁾ B. Neises und W. Steglich, *Angew. Chem.* **90**, 556 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 522 (1978).
- ³⁵⁾ A. Hassner und V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475.
- ³⁶⁾ B. Neises, T. Andries und W. Steglich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1132.
- ³⁷⁾ M. Kühn, Dissertation, Univ. Frankfurt 1984.
- ³⁸⁾ S. S. Wang, J. F. Tamm, B. S. Wang und R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **18**, 459 (1981).
- ³⁹⁾ Bei der Hydrolyse ist geringe Racemisierung nicht zu vermeiden. Man erhält daher als Ergebnis niemals konfiguratativ zu 100% einheitliche Analysenwerte.

- ⁴⁰⁾ H.-D. Jakubke und H. Jeschkeit (Edit), Aminosäuren, Peptide, Proteine, S. 159, Akademie-Verlag, Berlin 1982.
- ⁴¹⁾ W. Grassmann und E. Wünsch, Chem. Ber. **91**, 462 (1958).
- ⁴²⁾ H. Kessler und B. Kutscher, Tetrahedron Lett. **26**, 177 (1985); Hoechst AG (Erf. H. Kessler, B. Kutscher, R. Obermeier und H. Müllner), D.O.S. 3401 545 (18. Jan. 1984).
- ⁴³⁾ H. Kessler, B. Kutscher und A. Klein, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 893; nachstehend.
- ⁴⁴⁾ Selektive Inversion der C-terminalen Aminosäure wird auch zur Synthese eines Cyclosporinanalogen benutzt: R. M. Wenger, Helv. Chim. Acta **67**, 502 (1984).
- ⁴⁵⁾ Ein Reinigungsversuch durch Rühren mit Mischbett-Ionenaustauscher und Methanol führte zur vollständigen Umesterung des Benzylesters.
- ⁴⁶⁾ E. Wünsch und A. Trinkl, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **345**, 193 (1966).
- ⁴⁷⁾ K. Hofmann, W. D. Peckham und A. Rheiner, J. Am. Chem. Soc. **78**, 238 (1956).
- ⁴⁸⁾ S. Guttman, Helv. Chim. Acta **85**, 721 (1961) sowie H. Zahn und E. T. Fölsche, Liebigs Ann. Chem. **716**, 164 (1968).
- ⁴⁹⁾ S. F. Brady, S. L. Varga, R. M. Freidinger, D. A. Schwenk, M. Mendlowski, F. W. Holly und D. F. Veber, J. Org. Chem. **44**, 3101 (1979).
- ⁵⁰⁾ J. Pastuszak, J. H. Gardner, J. Singh und D. H. Rich, J. Org. Chem. **42**, 2982 (1982).
- ⁵¹⁾ H. Kessler und B. Kutscher, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 914.
- ⁵²⁾ Abkürzungen der IUPAC-IUB. Commission (1983), Eur. J. Biochem. **138**, 9 (1984).
- ⁵³⁾ Bei Peptidester-Salzen muß 1 Äquivalent Base mehr oder weniger zugegeben werden.

[178/85]