

89. Herstellung von Analoga von Polyamin-Spinnentoxinen

von Herbert Benz¹⁾ und Manfred Hesse*

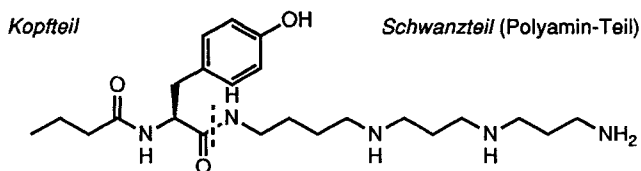
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(19.IV.94)

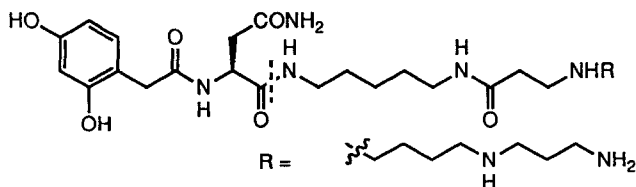
Synthesis of Polyamine Analoga of Spider Toxins

Within the last few years, polyamine toxins derived from various arthropods raised increasing interest due to their interaction with glutamate receptors of insects and invertebrates. Compounds **51** and **52** (Scheme 5) were prepared together with **53–58** to study a new pathway to Ala-, Lys-, and Gln-derived polyamine toxins according to Scheme 6.

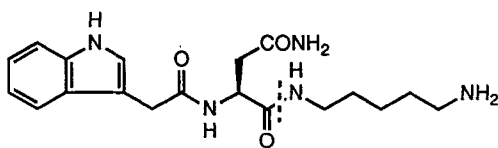
Einführung. – Die Formeln 1–3 stellen drei Beispiele für die Strukturen niedermolekularer Polyamin-Toxine dar, die in den letzten Jahren aus dem Rohextrakt der Giftdrüsen von Wespen (s. **1**) und Spinnen (s. **2** und **3**) isoliert wurden [1]. Verbindungen dieser Art



1 PhTX-433



2 JSTX-3

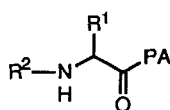


3 Pseudoargiopinin III

¹⁾ Teil der Dissertation von H. B., Universität Zürich, 1992.

haben eine starke Wirkung auf die Glutamat-Rezeptoren von Insekten und wirbellosen Tieren, spielen aber auch bei der Untersuchung von neurodegenerativen Krankheiten beim Menschen (*Alzheimer*-, *Huntingtons*-Krankheit) eine Rolle [1].

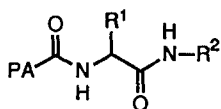
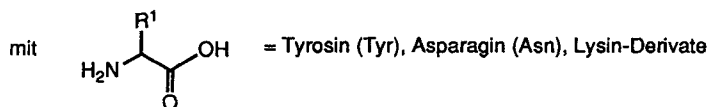
Die natürlichen Toxine haben als gemeinsames Merkmal die C-terminale Verknüpfung der Aminosäure (Xaa)-Einheit mit einem Polyamin-Teil (Verbindungstyp 4). Im Gegensatz dazu sollten in der vorliegenden Arbeit N-terminal mit einer Polyaminosäure (Verbindungstyp 5) verknüpfte L-Aminosäure (Xaa)-Derivate synthetisiert werden. Zur



4 natürliche Toxine

R^2 = Alkyl-, Aryl-Teil am N-Terminus der Aminosäure

PA = Polyamin-Teil am C-Terminus der Aminosäure



5 synthetische Analoga

z. B.: R^1 = Me, $\text{NH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4$

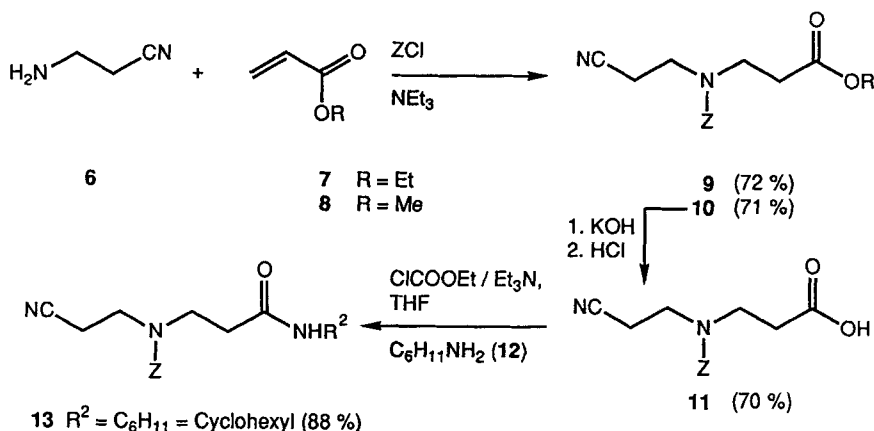
R^2 = (Alkyl, Aryl)-Teil am C-Terminus der Aminosäure

PA = (Polyamino)-Teil am N-Terminus der Aminosäure

Verhinderung der Racemisierung musste zuerst eine Urethan-geschützte Xaa C-terminal aktiviert und mit einem Amin zum Amid umgesetzt werden, bevor die N-Urethan-Gruppe der Xaa zur Reaktion mit der Polyaminosäure entfernt werden konnte ((C→N)-Strategie [2]). Unser Hauptinteresse lag in der Variation des unpolaren Kopfteils des Toxins (s. 1–3), da Untersuchungen an PhTX-433 (1) [1c–e, 1j] hier Möglichkeiten für starke Aktivitätssteigerungen erwarten liessen. Da alle bisher bekannten Toxine [1a] im Kopfteil basische, neutrale und saure Xaa mit stark unterschiedlicher Struktur (Arg, Asn, Gln, Tyr) enthalten, dürfte deren spezifischer Einfluss auf die Aktivität des Toxins als vermutlich gering eingeschätzt werden. Aus diesem Grunde sollten zuerst einige Toxine ohne Seitenketten-funktionalisierte Xaa synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin überprüft werden.

Synthese der Polyaminosäure-Teilstruktur durch Reduktion von Nitrilen. – Herstellung von primären NH_2 -Gruppen aus Nitrilen ist eine synthetisch weithin genutzte Reaktion. Stark saure oder basische Reaktionsbedingungen sind notwendig, um Nebenreaktionen bei der katalytischen Reduktion zu unterdrücken [3]. In einem ersten Versuch wurde als Ausgangsmaterial 3-Aminopropannitril [4] (6; *Schema 1*) eingesetzt, wobei die

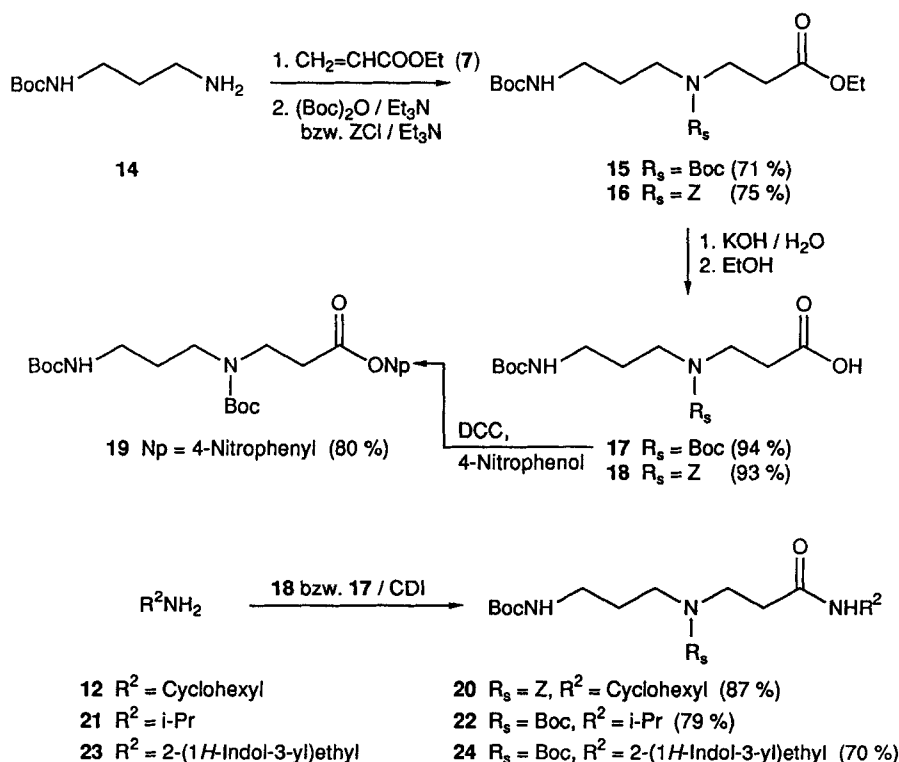
Schema 1. Aufbau des Polyaminosäure-Gerüsts, ausgehend von 3-Aminopropannitril (6)



Reaktion der nur mässig reaktiven Acrylsäure-ester 7 oder 8 mit dem primären Amin in Alkohol sehr selektiv verlief. Die daraus entstandenen Ester waren jedoch instabil und mussten rasch unter *Einhorn*-Bedingungen Urethan-geschützt werden ($\rightarrow$ 9 bzw. 10; Z = Benzyloxycarbonyl). Die Verseifung des Methylesters 10 mit KOH/EtOH/H₂O lieferte die gewünschte Säure 11 (Ausbeute 70%). Als Modell für die später zu erfolgende Umsetzung der potentiellen Diaminosäure 11 mit einer Xaa wurde vorab die Reaktion von 11 mit Cyclohexylamin (12) untersucht ($\rightarrow$ 13); dabei wurde 11 mittels ClCOOR und Et₃N in Form eines gemischten Anhydrids [5] aktiviert. Da die Nitril-Gruppe jedoch in einer späteren Reaktion in nur 66% Ausbeute und unter energischen Bedingungen (pH 1, s. u.) zur Amino-Gruppe reduziert werden konnte, wurde ein neuer Synthese-Weg zum Aufbau des Polyaminosäure-Gerüsts gesucht.

Synthese der Polyaminosäure-Teilstruktur aus Vorläufern mit säurelabilen Schutzgruppen. – Schwierigkeiten bei der Nitril-Reduktion konnten vermieden werden, indem das mono-(*tert*-Butoxycarbonyl) geschützte (Boc) Diamin 14 an Stelle von 6 mit Acrylsäure-ethylester (7) umgesetzt wurde (Scheme 2). Wiederum waren die intermediär entstehenden Aminoester instabil, konnten jedoch nach Umsetzung mit (Boc)₂O bzw. ZCl als Ester 15 und 16 isoliert und zu den Säuren 17 und 18 verseift werden. Bei der Verbindung 18 sind die primären und sekundären Amino-Gruppen orthogonal geschützt, was zum Aufbau eines verzweigten Polyaminosäure-Gerüsts dienen kann.

Der 4-Nitrophenylester wurde 19 durch Reaktion der Säure 17 mit 4-Nitrophenol und DCC hergestellt. Die Hoffnung, damit ein haltbares, aktiviertes Säure-Derivat von 17 zu gewinnen, wurde jedoch enttäuscht, da 19 als nicht völlig stabiles Öl isoliert wurde, das nur geringe Acylierungswirkung zeigte. Nachdem auch die Aktivierung der Säuren 17 und 18 in Form ihrer gemischten Anhydride unbefriedigend verlief, wurde das *Staab*-Reagenz [6] (Carbonyldiimidazol, CDI) erfolgreich eingesetzt. Als Beweis für die Eignung der Verbindungen 17 und 18 zum *N*-(Polyaminoalkanoyl)amino-säure-Aufbau (s. 5) wurden sie deshalb in Gegenwart von CDI mit Cyclohexylamin (12), *i*-PrNH₂ (21) und Tryptamin (23) zu den entsprechenden Amiden 20, 22 und 24 (Entschützung dieser und ähnlicher Verbindungen s. [1b]) umgesetzt.

Schema 2. Aufbau der einfachen, vollgeschützten Toxine **20**, **22** und **24**

Synthese der Aminosäureamid-Teilstrukturen. – Wie im *Schema 3* dargestellt, wurden in einem ersten Schritt N^2 -(Benzyloxycarbonyl)-L-alanin (**25**), N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^6 -[(*tert*-butoxy)carbonyl]-L-lysin (**37**) und N^2 -(Benzyloxycarbonyl)-L-glutamin (**40**) nach entsprechender Aktivierung am C-Terminus mit verschiedenen Aminen (**12**, **21**, **23**, **26–29**, **38**) zu den Amiden umgesetzt. Dabei erfolgte die Aktivierung als gemischtes Anhydrid zu den Alaninamiden **30–36**, dem Lysinamid **39** und den Glutaminamiden **41–44**. Probleme traten bei dieser Methode jedoch mit Decylamin (**27**) auf, das nur in sehr verdünnter Lösung langsam zum gemischten Anhydrid der Aminosäure zugetropft werden konnte, um sein Ausfrieren zu verhindern. Z-Lys(Boc), üblicherweise als bei tiefer Temperatur gut haltbares, kristallines Dicyclohexylammoniumsalz **37** käuflich, ist in dieser Form kaum direkt für Kupplungen mit Aminen einsetzbar. Um die Reaktion mit Pentylamin (**38**) durchzuführen, musste das Salz zuerst in wässriger KHSO_4 -Lösung in das freie Amin übergeführt werden, welches extrahiert und nach dem Trocknen im Hochvakuum rasch weiter umgesetzt wurde. Als eine geeignete Methode wurde die als besonders racemisierungsarm bekannte Variante der gemischten Anhydrid-Methode mit $\text{ClCOO}(i\text{-Bu})$ und N -Methylmorpholin als Base benutzt [5] [7]. In drei Fällen (Alaninamid **36**, Glutaminamide **41** und **42**) erwies sich 2-Ethoxy-1-(ethoxycarbonyl)-1,2-dihydrochinolin (EEDQ [8]) als Mittel der Wahl. EEDQ wurde zu einem Gemisch aus Amin und Säure in DMF gegeben. Sich langsam bildendes Anhydrid wird durch bereits vor

Schema 3. Herstellung der N²-(Benzyloxycarbonyl)amino-säureamide von Ala, Lys und Glu

Alanin-Reihe (R ¹ = Me)	25 Z-Ala-OH	12, 21, 23, 26-29	30-36 Z-Ala-NHR ²
Lysin-Reihe (R ¹ = BocNH(CH ₂) ₄)	37 Z-Lys(Boc)-OH (C ₆ H ₁₁) ₂ NH	38 (R ² = Me(CH ₂) ₄)	39 Z-Lys(Boc)-NHR ²
Glutamin-Reihe (R ¹ = NH ₂ C(O)CH ₂ CH ₂)	40 Z-Glu-OH	23, 27, 29, 38	41-44 Z-Glu-NHR ²

	R ² NH ₂	R ²	Reaktions- bedingungen ^{a)}	Produkt (Ausbeute [%])
Alanin-Reihe	26	Pr	ClCOOEt, Et ₃ N	30 (78)
	27	Me(CH ₂) ₉	ClCOOEt, Et ₃ N	31 (81)
	21	i-Pr	ClCOOEt, Et ₃ N	32 (82)
	12	Cyclohexyl	ClCOOEt, Et ₃ N	33 (80)
	28	HO-(CH ₂) ₃	ClCOOEt, Et ₃ N	35 (64)
	23	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl	ClCOOEt, Et ₃ N	35 (69)
	29	(2-Furyl)methyl	EEDQ, Et ₃ N	36 (73)
Lysin-Reihe	38	Me(CH ₂) ₄	1. NaHSO ₃ (Extraktion) 2. ClCOO(<i>i</i> -Bu), <i>N</i> -Methylmorpholin 3. R ² NH ₂	39 (62)
Glutamin-Reihe	38	Me(CH ₂) ₄	EEDQ/DMF	41 (72)
	29	(2-Furyl)methyl	EEDQ/DMF	42 (70)
	27	Me(CH ₂) ₉	ClCOO(<i>i</i> -Bu), <i>N</i> -Methylmorpholin ^{b)}	43 (80)
	23	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl	ClCOO(<i>i</i> -Bu), <i>N</i> -Methylmorpholin ^{b)}	44 (71)

^{a)} EEDQ = 2-Ethoxy-1-(ethoxycarbonyl)-1,2-dihydrochinolin (= Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat). ^{b)} Salz-Bildung mit EEDQ.

handenes Amin direkt bei seiner Bildung abgefangen, so dass diese Methode ebenfalls als sehr racemisierungsarm gelten darf.

Kondensation der geschützten Diaminosäuren mit den Aminosäureamiden (Xaa-NHR₂). – In einem weiteren Schritt gelang die Einführung der geschützten Polyaminoal-

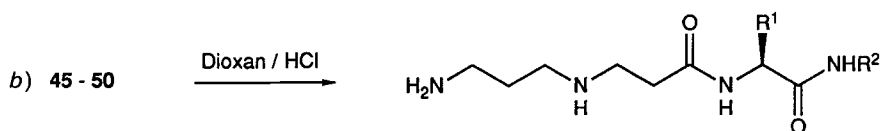
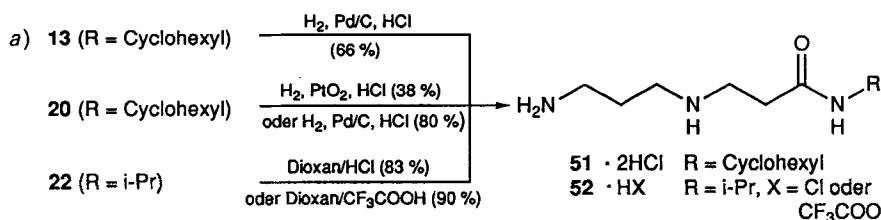
Schema 4. Kondensation der Diaminosäure 17 am N-Terminus von Ala, Lys und Glu

Alanin-Reihe:	30 R ² = Pr	45 R ² = Pr (77 %)	
(R ¹ = Me)	31 R ² = Me(CH ₂) ₉	46 R ² = Me(CH ₂) ₉ (82 %)	
	32 R ² = i-Pr	47 R ² = i-Pr (80 %)	
	33 R ² = Cyclohexyl	48 R ² = Cyclohexyl (82 %)	
Lysin-Reihe:	39 R ² = Me(CH ₂) ₄	49 R ² = Me(CH ₂) ₄ (62 %)	
(R ¹ = BocNH(CH ₂) ₄)			
Glutamin-Reihe:	41 R ² = Me(CH ₂) ₄	50 R ² = Me(CH ₂) ₄ (88 %)	
(R ¹ = NH ₂ C(O)CH ₂ CH ₂)			

kanoyl-Seitenkette am N-Terminus einiger ausgewählter Aminosäureamide (*Schema 4*). Zuerst wurden die Amino-Schutzgruppen der Aminosäureamide hydrogenolytisch entfernt: aus **30–33** wurden so am N-Terminus deblockierte Alaninamide aus **39** und **41**, ein entsprechendes Lysinamid und Glutaminamid erhalten (die reinen Verbindungen mussten vor der Kondensation einige Stunden im Hochvakuum getrocknet werden). Die Kondensation der blockierten Aminosäureamide geschah schliesslich mit der CDI-aktivierten Säure **17** und führte in 60–80% Ausbeute zu den vollgeschützten Polyamin-Toxin-Vorläufern **45–50**.

Wie bereits erwähnt, konnte das *N*-(Benzyloxycarbonyl)-geschützte Aminonitril **13** mit H_2 und PtO_2 oder Pd/C in salzsaurer ethanolischer Lösung direkt in das Dihydrochlorid **51** des Diaminosäureamids übergeführt werden (*Schema 5a*). Etwas rascher und mit

Schema 5. Entschützung der Polyamin-Spinnentoxin-Vorläufer



Alanin-Reihe:

53 · 2HCl	R ² = Pr (82 %)
(R ¹ = Me)	
54 · 2HCl	R ² = Me(CH ₂) ₃ (90 %)
55 · 2HCl	R ² = i-Pr (81 %)
56 · 2HCl	R ² = Cyclohexyl (84 %)

Lysin-Reihe:

57 · 3HCl	R ² = Me(CH ₂) ₄ (50 %) ^{a)}
(R ¹ = NH ₂ (CH ₂) ₄)	

Glutamin-Reihe:

58 · 2HCl	R ² = Me(CH ₂) ₄ (78 %)
(R ¹ = NH ₂ C(O)CH ₂ CH ₂)	

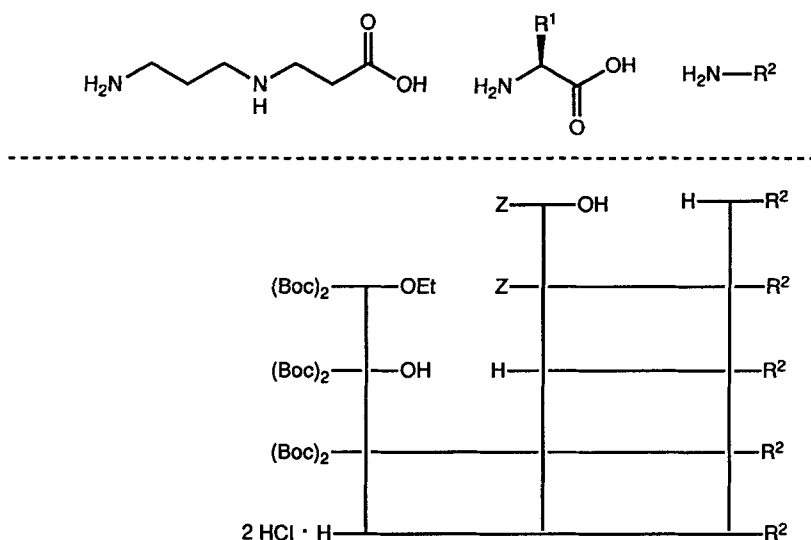
^{a)} Behandlung von **49** mit CF₃COOH/CH₂Cl₂ ergab **57** · 3CF₃COOH in 50% Ausbeute.

höheren Ausbeuten verlief die Reaktion von **20** zu **51**. Die Verbindung **22** konnte durch Behandlung mit HCl in Dioxan oder mit CF₃COOH ebenfalls direkt in **52** (83 bzw. 90% Ausbeute) überführt werden.

Die Entschützung der Toxin-Analoga **45–50** mit HCl-gesättigtem Dioxan führte ebenfalls zu den entsprechenden Polyamin-hydrochloriden **53–58** (*Schema 5b*). Die

Reaktion benötigte allerdings mehrere Stunden, da nach Abspaltung der ersten Boc-Gruppe das Produkt in Dioxan als Salz ausfiel, so dass die nachfolgende heterogene Reaktion zur Abspaltung der zweiten Boc-Gruppe nur noch sehr langsam erfolgte. In der nach 1 h Reaktionszeit isolierten Substanz liessen sich jeweils noch grössere Mengen teil-entschützten Materials nachweisen (CI-MS; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): *t*-Bu-Signale bei 1,44 ppm).

Schema 6. Allgemeines Schema zum Aufbau der Polyamin-Toxine



Schema 6 erläutert zusammenfassend die grundsätzliche Vorgehensweise zur Synthese der Polyamin-Toxine **53–58**. Untersuchungen zur Aktivitätsbestimmung der hergestellten Derivate **51–58** sind im Gange. Entsprechend ihrem Ergebnis ist geplant, die von Alanin, Glutamin und Lysin abgeleiteten Toxin-Analoga durch Versuche mit ‘neutralen’ Aminosäuren Xaa wie Serin, Asparagin und Tryptamin-Derivaten (vgl. [1b]) u. a. zu ergänzen. Über den Ausgang dieser Untersuchungen wird zu einem späteren Zeitpunkt berichtet.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Kugelrohrdestillation mit Büchi TO 50; Angabe der Luftbadtemp. DC: kieselgelbeschichtetes Aluminium (Merck 60 F 254, mit Fluoreszenzindikator PF 254). Säulen-Chromatographie: Kieselgel 60 (Merck; 70–230 ‘mesh’). Schmp.: Mettler-FP5/FP52-Gerät. IR-Spektren (cm^{-1}): Perkin-Elmer-297- oder Perkin-Elmer-781-Gerät; in CHCl_3 ; keine spezielle Angabe bedeutet mittlere Intensität. NMR-Spektren: Varian-XL-200- oder Bruker-AC-300-Gerät; in CDCl_3 ; δ in ppm rel. zu Tetramethylsilan (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz; ^1H bei 300 Mz; ^{13}C bei 50,4 MHz, Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: Varian MAT 112 S; Angaben in *m/z*; Elektronenstossionisation (EI) bei 70 eV mit Intensitäten > 10% rel. oder mit Interpretationen ab *m/z* 40; chemische Ionisation (CI) ohne Intensitätsangaben, Reaktandgas Isobutan.

1. 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)amino]propansäure-ethylester (**9**). In 10 ml EtOH wurden 1,0 g (14,3 mmol) 3-Aminopropannitril [4] (**6**) gelöst, auf 10° gekühlt und mit 1,43 g (14,3 mmol) Acrylsäure-ethylester (**7**) in 20 ml EtOH versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. i. V. abdestilliert: 2,01 g (11,8 mmol; 83%) rohe Amino-Verbindung als farbloses Öl. Dieses wurde mit 1,5 g (15,0 mmol) Et₃N in 50 ml CH₂Cl₂ auf –10° gekühlt, tropfenweise mit 2,4 g (14,0 mmol) Benzyloxycarbonyl-chlorid (ZCl) in 10 ml CH₂Cl₂ versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Trocknen, Abdampfen und Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) ergaben 3,13 g (87%) **9**. Farbloses Öl. IR: 3000 (br.), 2250 (CN), 1726s, 1702s, 1478, 1418, 1378, 1253 (br.), 1189 (br.), 1120, 699. ¹H-NMR: 7,40–7,27 (m, 5 arom. H); 5,14 (s, PhCH₂); 4,17–4,07 (m, MeCH₂O); 3,65–2,52 (m, 4 H); 1,28–1,21 (m, MeCH₂O). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 90°): 170,39, 154,67, 136,20 (3s, 3 C); 127,74 (d, 2 C); 127,20 (d, 1 C); 126,93 (d, 2 C); 117,81 (s, CN); 66,25, 59,42 (2t, 2 C); 43,17 (t, 2 C); 32,81, 16,10 (2t, 2 C); 13,29 (q, 1 C). EI-MS: 304 (4, M⁺), 169 (29), 123 (19), 92 (12), 91 (100), 89 (10), 83 (10), 65 (19), 42 (10).

2. 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)amino]propansäure-methylester (**10**). Analog Versuch 1 wurden 1,0 g (14,3 mmol) **6**, 1,23 g (14,30 mmol) Acrylsäure-methylester (**8**) und 2,4 g (14,0 mmol) ZCl umgesetzt und aufgearbeitet: 1,91 g (12,2 mmol, 87%) rohe Amino-Verbindung als farbloses Öl, woraus 2,96 g (84%) **10**, farbloses Öl, erhalten wurden. IR: 3020, 2956, 2250 (CN), 1742s, 1700s, 1477s, 1440, 1418, 1265 (br.), 1196, 1176, 1122, 699. ¹H-NMR: 7,37–7,27 (m, 5 arom. H); 5,13 (s, CH₂Ph); 3,67–3,57 (m, 7 H, mit s bei 3,64, MeO); 2,67–2,54 (m, 4 H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 89°): 170,88, 154,70, 136,23 (3 s, 3 C); 127,78 (d, 2 C); 127,24 (d, 1 C); 126,97 (d, 2 C); 117,91 (s, CN); 66,28 (t, 1 C); 50,60 (q, 1 C); 43,17 (t, 2 C); 32,57, 16,10 (2t, 2 C). EI-MS: 290 (3, M⁺), 155 (20), 123 (11), 91 (100), 65 (18).

3. 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)amino]propansäure (**11**). In 40 ml EtOH wässr. in NaOH 1:1 wurden 2,70 g (8,90 mmol) **10** gelöst und 4 h bei RT. gerührt. Zugabe von 100 ml H₂O, Extraktion von Spuren nichtreagiertem **10** mit Et₂O und Ansäuern auf pH 2 lieferten bei nochmaliger Extraktion mit Et₂O, Trocknen und Abdestillieren des Lsgm. 1,71 g (70%) **11**. Farbloses Öl. IR: 3020 (br.), 2250 (CN), 1711s, 1479, 1419, 1122, 699. ¹H-NMR: 9,20 (s, COOH); 7,62–7,32 (m, 5 arom. H); 5,16 (s, PhCH₂); 3,66–3,60 (m, 4 H); 2,74–2,54 (m, 4 H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 90°): 171,81, 154,66, 136,24 (3s, 3 C); 127,81 (d, 2 C); 127,25 (d, 1 C); 126,93 (d, 2 C); 118,03 (s, CN); 66,17, 43,06, 32,81, 16,05 (5t, 5 C). CI-MS: 277 ([M + 1]⁺).

4. 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(2-cyanoethyl)amino]-N-cyclohexylpropanamid (**13**). In 50 ml THF wurden 0,552 g (2,0 mmol) **11**, 0,22 g (2,20 mmol) Et₃N sowie 0,22 g (2,0 mmol) ClCOOEt bei –15° 10 min gerührt und mit 0,20 g (2,02 mmol) Cyclohexylamin (**12**) in 10 ml THF umgesetzt. THF wurde nach 60 min Rühren (–15°→RT.) abdestilliert und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach dem Waschen mit wässr. NaHCO₃-Lsg., 10% Zitronensäure und wässr. NaCl-Lsg. wurde chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0,63 g (88%) **13**. Farbloses Öl. IR: 3605, 3435, 3010, 2940s, 2860, 2250 (CN), 1700s, 1665s, 1515, 1480, 1454, 1420, 1250, 1120, 700. ¹H-NMR (CHCl₃): 7,47–7,21 (m, 5 arom. H); 5,55 (s, NH); 5,08 (s, PhCH₂); 4,10–3,90 (m, 1 H); 3,60–3,45 (m, 2 CH₂N); 2,62–2,22 (m, 4 H); 1,79–0,98 (m, 10 H). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 80°; 1 H ausgetauscht): 7,50–7,30 (m, 5 arom. H); 5,10 (s, PhCH₂); 3,53–3,48 (m, 5 H); 2,72 (t, J = 6,7, 2 H); 2,34 (t, J = 6,9, 2 H); 1,74–1,52 (m, 5 H); 1,29–1,09 (m, 5 H). ¹³C-NMR (CHCl₃, einige Signale verbreitert): 169,56, 155,90, 136,16, (3s, 3 C); 128,59 (d, 2 C); 128,29 (d, 1 C); 128,05 (d, 2 C); 116,00 (s, CN); 67,56, 65,14 (2t, 2 C); 48,29 (d, 1 C); 45,20, 35,68 (2t, 2 C); 32,95 (t, 2 C); 25,37 (t, 1 C); 24,74 (t, 2 C); 16,85 (t, 1 C). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 90°): 168,60, 154,62, 136,28 (2s, 3 C); 127,74 (d, 2 C); 127,15 (d, 1 C); 126,83 (d, 2 C); 117,95 (s, CN); 66,02 (t, 1 C); 47,06 (d, 1 C); 43,06, 42,87, 34,43 (3t, 3 C); 31,81 (t, 2 C); 24,73 (t, 1 C); 23,89 (t, 2 C); 15,93 (t, 1 C). CI-MS: 358 ([M + 1]⁺).

5. 3-[N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propansäure-ethylester (**15**). Analog Versuch 1 wurden 2,74 g (10,0 mmol) N-(3-Aminopropyl)carbaminsäure-(tert-butyl)ester (**14**) mit 1,2 g (12,0 mmol) **7** behandelt. Das Lsgm. wurde i. V. abdestilliert und der Rückstand in 30 ml THF (99%) gelöst, mit 1,70 ml (12,20 mmol) Et₃N versetzt und auf 0° gekühlt. Dazu wurden 2,66 g (12,20 mmol) (Boc)₂O in 20 ml THF getropft und nach Entfernen des Eisbads, 12 h gerührt. Nach Ersetzen des THF durch CH₂Cl₂, Waschen und Trocknen der org. Phase wurde chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 2,66 g (71%) **15**. Farbloses Öl. IR: 3450 (br.), 3000, 2980s, 2838, 1725s, 1708s, 1690s, 1505s, 1478, 1418, 1392, 1368s, 1300 (br.), 1165 (br.). ¹H-NMR: 5,25 (s, NH); 4,14 (q, J = 7,1, MeCH₂O); 3,50–3,38 (m, 2 H); 3,37–3,21 (m, 2 H); 3,15–3,05 (q, J = 5,9, 2 H); 2,60–2,50 (m, 2 H); 1,66 (t, J = 6,3, 2 H); 1,47 (s, t-Bu); 1,45 (s, t-Bu); 1,27 (t, J = 7,1, MeCH₂O). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 171,70, 155,91, 155,48, 79,91, 78,94 (5s, 5 C); 60,44, 44,74, 43,24, 37,68, 33,77, 28,36 (6t, 6 C); 28,36 (q, 6 C); 14,11 (q, 1 C). CI-MS: 375 (11, [M + 1]⁺), 275 (91, [M + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺), 219 (100, [M + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)-56]⁺), 175 (94, [M + 1 – 2(CO₂ + (2-Methylprop-1-en))]⁺).

6. 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propansäure-ethylester (**16**). Analog Versuch 1 wurden 16,96 g (61,90 mmol) **14** mit 6,2 g (62,0 mmol) **7** behandelt. Das Lsgm. wurde i. V.

abdestilliert und der Rückstand in 150 ml H₂O-freiem CH₂Cl₂ gelöst, mit 11,5 ml (82,5 mmol) Et₃N versetzt und auf 0° gekühlt. Dazu wurden 12,6 ml (80,0 mmol) ZCl in 20 ml CH₂Cl₂ getropft und nach Entfernen des Eisbades, 12 h gerührt. Nach dem Waschen und Trocknen der org. Phase wurde chromatographiert (200 g Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 18,95 g (75%) **16**. Farbloses Öl. IR: 3450 (br.), 3000, 2980, 2940, 1725s, 1710, 1690 (br.), 1505s, 1475s, 1422, 1390, 1368s, 1250s, 1165s, 698. ¹H-NMR: 7,38–7,30 (*m*, 5 arom. H); 5,14 (*s*, PhCH₂); 4,50 (*s*, NH); 4,12 (*q*, *J* = 7,1, 2 H); 3,53 (*t*, *J* = 7,2, 2 H); 3,40–3,28 (*m*, 2 H); 3,15–3,00 (*m*, 2 H); 2,57 (*q*, *J* = 7,1, 2 H); 1,69 (*quint.*, *J* = 6,6, 2 H); 1,44 (*s*, *t*-Bu); 1,25 (*t*, *J* = 7,1, 3 H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 100°): 170,54, 155,20, 154,95, 136,71 (4s, 4 C); 127,88 (*d*, 2 C); 127,24 (*d*, 1 C); 126,94 (*d*, 2 C); 77,22 (*s*, 1 C); 65,93, 59,46, 44,78, 42,88, 37,66, 33,01, 28,26 (7*t*, 7 C); 27,91 (*q*, 3 C); 13,98 (*q*, 1 C). CI-MS: 409 (5, [*M* + 1]⁺), 309 (100, [*M* + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺). Anal. ber. für C₂₁H₃₂N₂O₆ (408,495): C 61,75, H 7,90, N 6,86; gef.: C 61,81, H 7,82, N 6,86.

7. 3-{N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}propansäure (**17**). Analog Versuch 3 wurden 1,96 g (5,2 mmol) **15** in 12 ml EtOH mit 0,46 g (11,5 mmol) NaOH in 40 ml EtOH/H₂O 1:1 behandelt. Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 90:10→85:15) lieferte 1,70 g (94%) **17** als zähflüssiges, farbloses Öl, das bei 4° nach 6 Wochen kristallisierte. Farblose Kristalle (färbten sich bei RT. langsam rosa). Schmp. 61,9–63,2°. IR: 3450, 3000, 2990s, 2935, 1710s, 1685s, 1510, 1478, 1418, 1369, 1250 (br.), 1165 (br.). ¹H-NMR (CD₃OD; 2 H ausgetauscht): 3,37 (*t*, *J* = 7,0, 2 H); 3,17 (*t*, *J* = 7,3, 2 H); 2,93 (*t*, *J* = 6,8, 2 H); 2,43 (*t*, *J* = 7,1, 2 H); 1,59 (*quint.*, *J* = 7,0, 2 H); 1,37 (*s*, *t*-Bu); 1,34 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (CDCl₃, 40°; einige Signale verbreitert): 175,91, 156,00, 155,64, 80,19, 80,09 (5s, 5 C); 44,97, 43,28, 37,74, 33,59, 28,67 (5*t*, 5 C); 28,37 (*q*, 6 C). CI-MS: 347 (46, [*M* + 1]⁺), 247 (100, [*M* + 1 – CO₂ – (1-Methylprop-1-en)]⁺), 191 (80), 147 (6, [*M* + 1 – 2(CO₂ + (2-Methylprop-1-en)]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₃₀N₂O₆ (346,430): C 55,47, H 8,73, N 8,09; gef.: C 55,62, H 8,66, N 8,15.

8. 3-{N-(Benzoyloxycarbonyl)-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}propansäure (**18**). Analog Versuch 3 wurden 10,0 g (24,5 mmol) **16** in 50 ml EtOH mit 2,0 g (50,0 mmol) NaOH in 50 ml H₂O behandelt. Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) lieferte 8,66 g (93%) **18**. Farbloses Öl. IR: 3450 (br.), 2980 (br.), 1700s, 1505, 1475, 1420 (br.), 1390, 1367, 1250 (br.), 1165s, 698. ¹H-NMR (2 H ausgetauscht): 7,62–7,30 (*m*, 5 arom. H); 5,14 (*s*, PhCH₂); 3,60–3,40 (*m*, 2 H); 3,40–3,30 (*s*, 2 H); 3,25–3,05 (*m*, 2 H); 2,80–2,55 (*m*, 2 H); 1,70 (*quint.*, *J* = 6,5, 2 H); 1,44 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO, 100°): 171,92, 155,21, 154,99, 136,78 (4s, 4 C); 127,92 (*d*, 2 C); 127,26 (*d*, 2 C); 126,95 (*d*, 1 C); 77,26 (*s*, 1 C); 65,99, 44,79, 42,97, 37,69, 33,04, 28,29 (6*t*, 6 C); 27,96 (*q*, 3 C). CI-MS: 381 (5, [*M* + 1]⁺), 281 (100, [*M* + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺).

9. 3-{N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}propansäure-(4-nitrophenyl)ester (**19**). In 3 ml AcOEt wurden 1,73 g (5,0 mmol) **17** gelöst, mit 0,695 g (5,0 mmol) 4-Nitrophenol versetzt und auf 0° gekühlt. Dazu wurden 1,23 g (6,0 mmol) DCC in 2 ml AcOEt gegeben, 1 h bei 0° und 12 h bei RT. gerührt. Nach dem Abfiltrieren von *N,N*-Dicyclohexylharnstoff wurde chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂): 2,05 g (88%) **19**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3005, 2980, 2935, 1762, 1705s, 1690 (br.), 1595, 1528s, 1505 (br.), 1492, 1369s, 1350s, 1250 (br.), 1162s, 1122s, 862. ¹H-NMR (CDCl₃, 1 H ausgetauscht): 8,28 (*d*, *J* = 9,1, 2 H); 7,31 (*d*, *J* = 9,1, 2 H); 3,65–3,55 (*m*, 2 H); 3,40–3,25 (*m*, 2 H); 3,20–3,13 (*m*, 2 H); 2,87 (*t*, *J* = 6,9, 2 H); 1,74–1,69 (*m*, 2 H); 1,49 (*s*, *t*-Bu); 1,45 (*s*, *t*-Bu). ¹H-NMR (CD₃COCD₃): 8,19 (*d*, *J* = 9,1, 2 H); 7,34 (*d*, *J* = 9,1, 2 H); 5,83 (*s*, NH); 3,52 (*t*, *J* = 7,00, 2 H); 3,22 (*t*, *J* = 7,1, 2 H); 2,96 (*q*, *J* = 6,5, 2 H); 2,85–2,70 (*m*, 2 H); 1,65 (*m*, 2 H); 1,33 (*s*, *t*-Bu); 1,27 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 169,11, 155,77, 155,24, 155,06, 145,09 (5s, 5 C); 124,84 (*d*, 2 C); 122,17 (*d*, 2 C); 79,99, 78,75 (2s, 2 C); 44,78, 42,84, 37,43, 33,57, 28,44 (5*t*, 5 C); 28,13 (*q*, 6 C). CI-MS: 468 (3, [*M* + 1]⁺), 368 (38, [*M* + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺), 312 (100, [*M* + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺), 268 (11, [*M* + 1 – 2(CO₂ + (2-Methylprop-2-en)]⁺)).

10. 3-{N-(Benzoyloxycarbonyl)-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}-N-cyclohexylpropanamid (**20**). Es wurden 1,85 g (4,90 mmol) **18** mit 0,79 g (4,90 mmol) CDI in 10 ml THF 3 h bei RT. unter N₂ gerührt und danach mit 0,49 g (4,90 mmol) Cyclohexylamin (**12**) in 5 ml THF versetzt. Nach weiteren 12 h wurde analog Versuch 5 aufgearbeitet: Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 100:0→95:5) lieferte 0,868 g (87%) **20**. Farbloses, sehr zähflüssiges Öl. IR: 3435 (br.), 3000, 2980, 2928, 2856, 1702s, 1690 (br.), 1510s, 1478, 1450, 1420, 1368, 1248 (br.), 1168 (br.), 698. ¹H-NMR: 7,29–7,25 (*m*, 5 arom. H); 5,70 (*s*, NH); 5,07 (*s*, PhCH₂); 4,50 (*s*, NH); 3,70–3,50 (*m*, CH von Ring); 3,46 (*t*, *J* = 6,8, 2 H); 3,35–3,25 (*m*, 2 H); 3,05–2,95 (*m*, 2 H); 2,40–2,20 (*m*, 2 H); 1,80–0,70 (*m*, 21 H, mit *s* bei 1,36, *t*-Bu). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 169,42, 155,85, 155,82, 155,68 (4s, 4 C); 128,17 (*d*, 2 C); 127,69 (*d*, 1 C); 127,38 (*d*, 2 C); 78,50 (*d*, 1 C); 66,73 (*t*, 1 C); 47,80 (*d*, 1 C); 44,77, 43,97, 37,27, 35,69 (4*t*, 4 C); 32,54 (*t*, 2 C); 28,48 (*t*, 1 C); 28,03 (*q*, 3 C); 25,08 (*t*, 1 C); 24,50 (*t*, 2 C). EI-MS: 461 (2, *M*⁺), 305 (15), 209 (16), 197 (40), 183 (15), 127 (20), 98 (13), 92 (11), 91 (100), 85 (10), 57 (38), 56 (26), 55 (10), 44 (12), 41 (19). Anal. ber. für C₂₃H₃₉N₃O₅ (461,603): C 65,05, H 8,52, N 9,10; gef.: C 65,40, H 8,29, N 9,36.

11. 3-[N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]-N-isopropylpropanamid (**22**). Analog Versuch 10 wurden 0,692 g (2,0 mmol) **17**, 0,424 g (2,00 mmol) CDI und 0,18 g (3,0 mmol) i-PrNH₂ (**21**) umgesetzt und aufgearbeitet: Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 97:3) lieferte 0,608 g (79%) **22**. Farbloses Öl. IR: 3440, 3002, 2981, 2938, 1705s, 1675 (br.), 1512s, 1392, 1369, 1250, 1168, 1050 (br.). ¹H-NMR: 6,00 (s, NH); 4,70 (s, NH); 4,14–4,00 (sept.-artiges m, Me₂CH); 3,47 (t, J = 6,9, CH₂N); 3,30–3,20 (m, CH₂N); 3,10 (q, J = 6,2, CH₂N); 2,50–2,42 (s, 2 H); 1,70–1,56 (m, 2 H); 1,48 (s, t-Bu); 1,44 (s, t-Bu); 1,15 (d, J = 6,6, Me₂CH). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 169,75, 155,82, 155,61, 79,76, 78,60 (5s, 5 C); 44,59, 43,48 (2t, 2 C); 41,09 (d, 1 C); 37,52, 35,78, 28,50 (3t, 3 C); 28,24 (q, 6 C); 22,43 (q, 2 C). CI-MS: 388 (25, [M + 1]⁺), 288 (100, [M + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₃₇N₃O₅ (387,526): C 58,89, H 9,62, N 10,84; gef.: C 59,00, H 9,84, N 10,91.

12. 3-[N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-N-{3-[(tert-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]propanamid (**24**). Analog Versuch 10 wurden 0,80 g (5,0 mmol) Tryptamin (**23**), 1,73 g (5,0 mmol) **17** und 0,811 g (5,0 mmol) CDI umgesetzt und aufgearbeitet: 1,71 g (70%) **24**. Farbloses Öl. IR: 3480, 3005, 2980, 1675 (br.), 1510, 1417, 1368, 1250 (br.), 1165 (br.). ¹H-NMR (3 H ausgetauscht): 7,62–7,06 (m, 5 H); 3,61 (q, J = 6,4, 2 H); 3,45–3,35 (m, 2 H); 3,22 (t, J = 6,8, 2 H); 3,20–3,01 (m, 2 H); 2,99 (t, J = 6,8, 2 H); 2,45–2,30 (m, 2 H); 1,65–1,56 (m, 2 H); 1,45 (s, t-Bu); 1,44 (s, t-Bu). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 170,75, 155,86, 155,42, 136,29, 127,08 (5s, 5 C); 122,01, 121,44, 118,74, 118,17 (4d, 4 C); 112,04 (s, 1 C); 111,14 (d, 1 C); 79,64, 78,75 (2s, 2 C); 44,47, 43,44, 39,70, 35,46, 28,40, 28,14 (6t, 6 C); 28,09 (q, 3 C); 28,09 (q, 3 C); 24,98 (t, 1 C). CI-MS: 489 (26, [M + 1]⁺), 389 (100, [M + 1 – CO₂ – (2-Methylprop-1-en)]⁺).

13. N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-propylalaninamid (**30**). Analog Versuch 4 wurden 2,23 g (10,0 mmol) Z-Ala (**25**) und 0,65 g (11,0 mmol) Propylamin (**26**) mit 1,08 g (10,0 mmol) ClCOOEt und 1,01 g (10,0 mmol) Et₃N behandelt: 2,05 g (78%) **30**. Farblose Kristalle, Schmp. 119,7–120,1° (CH₂Cl₂/Hexan). [α]_D²⁵ = –21,1 (c = 0,900, CHCl₃). IR (KBr): 3300s, 2965, 1682s, 1645s, 1535s, 1450, 1330, 1268s, 1234, 1067, 750, 699. ¹H-NMR: 7,44–7,32 (m, 5 arom. H); 5,95 (s, NH); 5,25 (s, NH); 5,12 (s, PhCH₂); 4,19 (quint.-artiges m, J = 7,2, 1 H); 3,22 (q, J = 6,7, CH₂NHCO); 1,58–1,47 (m, CH₂); 1,39 (d, J = 3,0, MeCH); 0,91 (t, J = 7,4, MeCH₂). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 172,22, 155,96, 136,14 (3s, 3 C); 128,47 (d, 2 C); 128,13 (d, 1 C); 127,93 (d, 2 C); 66,90 (t, 1 C); 50,55 (d, 1 C); 41,14, 22,63 (2t, 2 C); 18,73, 11,22 (2q, 2 C). EI-MS: 264 (2, M⁺), 178 (13), 134 (22), 92 (18), 91 (100), 88 (56), 65 (11). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O₃ (264,328): C 63,62, H 7,63, N 10,59; gef.: C 63,60, H 7,79, N 10,66.

14. N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-decylalaninamid (**31**). Analog Versuch 4 wurden 2,33 g (10,00 mmol) **25** und 1,73 g (11,0 mmol) Decylamin (**27**) mit 1,08 g (10,00 mmol) ClCOOEt und 1,01 g (10,00 mmol) Et₃N behandelt und aufgearbeitet: 2,926 g (81%) **31**. Farblose Kristalle, Schmp. 96,3–99,1° (MeOH/CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = –13,9 (c = 1,03, CHCl₃). IR (KBr): 3300s, 2950, 2922s, 2856, 1685s, 1649s, 1545, 1535, 1468, 1451, 1322, 1268, 1232, 1070, 1050, 698, 675. ¹H-NMR: 7,37–7,32 (m, 5 arom. H); 5,90 (s, NH); 5,30 (s, NH); 5,12 (s, PhCH₂); 4,18 (quint.-artiges m, MeCH); 3,24 (q, J = 6,7, 2 H); 1,56–1,20 (m, 19 H, mit d bei 1,38, J = 7,1, MeCH); 0,89 (t, J = 6,7, MeCH₂). ¹³C-NMR: 172,11, 155,94, 136,13 (3s, 3 C); 128,48 (d, 2 C); 128,15 (d, 1 C); 127,93 (d, 2 C); 66,92 (t, 1 C); 50,56 (d, 1 C); 39,55, 31,84 (2t, 2 C); 29,49 (t, 2 C); 29,41 (t, 1 C); 29,23 (t, 2 C); 26,80, 22,6 (2t, 2 C); 18,72, 14,06 (2q, 2 C). EI-MS: 362 (3, M⁺), 178 (21), 134 (56), 92 (23), 91 (97), 88 (100), 65 (12), 57 (19), 44 (34), 43 (36), 41 (17). Anal. ber. für C₂₁H₃₄N₂O₃ (362,514): C 69,58, H 9,45, N 7,73; gef.: C 69,52, H 9,53, N 7,91.

15. N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-isopropylalaninamid (**32**). Analog Versuch 4 wurden 2,23 g (10,00 mmol) **25** und 0,65 g (11,0 mmol) **21** mit 1,08 g (10,00 mmol) ClCOOEt und 1,01 g (10,00 mmol) Et₃N behandelt und aufgearbeitet: 2,175 g (82%) **32**. Farblose Kristalle, Schmp. 155,4–155,6° (CH₂Cl₂/Hexan). [α]_D²⁵ = –16,7 (c = 0,73, CHCl₃). IR (KBr): 3300s, 2985, 1685s, 1642s, 1550s, 1532s, 1328, 1266s, 1232s, 1068, 1052s, 700. ¹H-NMR: 7,38–7,32 (m, 5 arom. H); 5,75 (s, NH); 5,25 (s, NH); 5,12 (s, PhCH₂); 4,18–3,99 (m, 2 H); 1,38 (d, J = 7,0, Me₂CH); 1,14 (d, J = 6,5, Me₂CH). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 171,28, 155,91, 136,16 (3s, 3 C); 128,48 (d, 2 C); 128,13 (d, 1 C); 127,93 (d, 2 C); 66,87 (t, 1 C); 50,55 (d, 1 C); 41,41 (d, 1 C); 22,49 (q, 2 C); 18,81 (q, 1 C). EI-MS: 264 (2, M⁺), 179 (17), 178 (18), 134 (38), 92 (28), 91 (199), 89 (9), 88 (98), 65 (23), 44 (51), 43 (52), 41 (13). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O₃ (264,328): C 63,62, H 7,63, N 10,60; gef.: C 63,62, H 7,62, N 10,65.

16. N²-(Benzyloxycarbonyl)-N¹-cyclohexylalaninamid (**33**). Analog Versuch 4 wurden 2,23 g (10,00 mmol) **25** und 1,09 g (11,0 mmol) **12** mit 1,08 g (10,0 mmol) ClCOOEt und 1,01 g (10,00 mmol) Et₃N behandelt und aufgearbeitet: 2,44 g (80%) **33**. Farblose Kristalle, Schmp. 163,8–164,0° (CH₂Cl₂/Hexan). [α]_D²⁵ = +16,2 (c = 0,770, CHCl₃). IR (KBr): 3310, 3280 (br.), 2975, 2930, 2857, 1688s, 1550, 1530s, 1450, 1255, 1242, 1229, 1112, 1050, 699. ¹H-NMR: 7,53–7,27 (m, 5 arom. H); 5,75 (s, NH); 5,38–5,30 (s, NH); 5,12 (s, PhCH₂); 4,16 (quint., J = 7,2, MeCH); 3,78–3,72 (m, CH von Ring); 1,88–1,14 (m, 13 H, mit d bei 1,37, J = 7,2, MeCH). ¹³C-NMR (einige Signale verbreitert): 171,18, 155,91, 136,22 (3s, 3 C); 128,46 (d, 2 C); 128,11 (d, 1 C); 127,91 (d, 2 C); 66,85

(*t*, 1 C); 50,62, 48,18 (*2d*, 2 C); 32,84 (*t*, 2 C); 25,43 (*t*, 1 C); 24,7 (*t*, 2 C); 18,82 (*q*, 1 C). EI-MS: 304 (3, M^+), 179 (33), 178 (22), 134 (79), 92 (59), 91 (94), 89 (21), 88 (94), 83 (58), 65 (35), 56 (24), 55 (72), 44 (100), 43 (16), 42 (12), 41 (45). Anal. ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_3$ (304,393): C 67,08, H 7,95, N 9,20; gef.: C 67,13, H 8,16, N 9,34.

17. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -(3-hydroxypropyl)alaninamid (**34**). Analog Versuch 4 wurden 2,23 g (10,00 mmol) **25** und 0,826 g (11,0 mmol) 3-Hydroxypropylamin (**28**) mit 1,08 g (10,00 mmol) ClCOOEt und 1,01 g (10,00 mmol) Et_3N behandelt und aufgearbeitet: 1,782 g (64%) **34**. Farbloses Öl, das sich langsam verfestigt: farblose Kristalle. Schmp. 96,3–99,1° (CH_2Cl_2 /Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -15,9$ ($c = 0,567$, $CHCl_3$). IR (KBr): 3310 (br., OH), 2970, 1688s, 1642s, 1562, 1530s, 1449, 1360, 1330, 1258, 1232s, 1171, 1071s, 1051s, 1040s, 699. 1H -NMR: 7,53–7,31 (*m*, 5 arom. H); 6,50 (*s*, NH); 5,33 (*s*, NH); 5,12 (*s*, $PhCH_2$); 4,30–4,10 (*quint.*-artiges *m*, 1 H); 3,62–3,58 (*m*, 2 H); 3,42–3,39 (*m*, 2 H); 2,95–2,85 (*m*, OH); 1,75–1,60 (*m*, 2 H); 1,39 (*d*, $J = 4,0$, $MeCH$). ^{13}C -NMR: 173,29, 156,03, 136,20 (3s, 3 C); 128,47 (*d*, 2 C); 128,14 (*d*, 1 C); 127,94 (*d*, 2 C); 66,98, 59,66 (2*t*, 2 C); 50,82 (*d*, 1 C); 36,62, 31,88 (2*t*, 2 C); 18,54 (*q*, 1 C). EI-MS: 280 (2, M^+), 178 (8), 134 (18), 92 (11), 88 (40), 44 (29), 41 (14). Anal. ber. für $C_{14}H_{20}N_2O_4$ (280,324): C 59,99, H 7,19, N 9,99; gef.: C 59,86, H 7,01, N 10,16.

18. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]alaninamid (**35**). Analog Versuch 4 wurden 2,23 g (10,0 mmol) **25** und 1,6 g (10,0 mmol) **23** in 80 ml THF behandelt: 2,51 g (69%) **35**. Farblose Kristalle. Schmp. 121,5–122,0° (AcOEt/MeOH/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -20,8$ ($c = 0,749$, MeOH). IR (KBr): 3400s, 3320s, 2920, 1692s, 1650s, 1550, 1530s, 1450, 1440, 1310, 1255s, 1240 (br.), 1070, 1060, 745s, 720, 622, 597. 1H -NMR (CD_3OD): 3 H ausgetauscht: 7,55 (*d*, $J = 7,8$, 1 H); 7,34–6,96 (*m*, 9 arom. H); 5,07 (*s*, $PhCH_2$); 4,08 (*q*, $J = 7,2$, $MeCH$); 3,49–3,39 (*m*, 2 H); 2,93 (*m*, 2 H); 1,27 (*d*, $J = 7,2$, Me_3CH). ^{13}C -NMR (CD_3OD): 175,47, 158,07, 138,10 (3s, 3 C); 129,42 (*d*, 2 C); 128,98 (*d*, 1 C); 128,86 (*d*, 2 C); 128,69 (*s*, 2 C); 123,51, 122,30, 119,59, 119,26 (4*d*, 4 C); 113,03 (*s*, 1 C); 112,21 (*d*, 1 C); 67,66 (*t*, 1 C); 52,13 (*d*, 1 C); 41,22, 26,11 (2*t*, 2 C); 18,59 (*q*, 1 C). CI-MS: 366 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{21}H_{23}N_3O_3$ (365,436): C 69,02, H 6,34, N 11,50; gef.: C 69,00, H 6,25, N 11,59.

19. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -[(*fur*-2-yl)methyl]alaninamid (**36**). In 10 ml DMF wurden 2,23 g (5 mmol) **25** und 0,46 ml (5,0 mmol) [(*Fur*-2-yl)methyl]amin (**29**) gelöst und mit 1,48 g (6,0 mmol) EEDQ in 5 ml DMF versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT. wurden die flüchtigen Bestandteile i. HV. bei 30° abdestilliert. Umkristallisieren ergab 1,104 g (73%) **36**. Farblose Kristalle. Schmp. 130,7–131,7° (AcOEt/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -17,8$ ($c = 0,58$, MeOH). IR (KBr): 3300s, 3025, 1682s, 1641s, 1548s, 1530s, 1450, 1329, 1262s, 1228, 1150, 1120, 1076, 1048, 912, 760, 748, 699. 1H -NMR: 7,41–7,30 (*m*, 5 arom. H); 6,33–6,32 (*m*, 2 H); 6,22 (*d*, $J = 2,8$, 1 H); 5,12 (*s*, $PhCH_2$); 4,45 (*d*, $J = 5,5$, CH_2NHCO); 4,24 (*quint.*, $J = 7,0$, $MeCH$); 1,41 (*d*, $J = 7,0$, $MeCH$). ^{13}C -NMR (CD_3OD): 175,68, 159,00, 153,12 (3s, 3 C); 143,45 (*d*, 1 C); 138,30 (*s*, 1 C); 129,70 (*d*, 2 C); 129,26 (*d*, 1 C); 129,11 (*d*, 2 C); 111,59, 108,24 (2*d*, 2 C); 67,96 (*t*, 1 C); 52,28 (*d*, 1 C); 37,48 (*t*, 1 C); 18,76 (*q*, 1 C). CI-MS: 303 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{16}H_{18}N_2O_4$ (302,330): C 63,56, H 6,00, N 9,27; gef.: C 63,73, H 5,75, N 8,99.

20. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^6 -[(*tert*-butoxy)carbonyl]- N^1 -pentyllysinamid (**39**). In 20 ml wässr. 1*M* $NaHSO_4$ wurden 2,81 g (5,0 mmol) N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^6 -[(*tert*-butoxy)carbonyl]lysin-dicyclohexylamin (**37**) gelöst und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde mit 1*M* wässr. $NaHSO_4$, dann mit wässr. $NaCl$ -Lsg. gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lsgm. i. V. wurde 2 h i. HV. getrocknet: farbloses Öl. Dieses wurde mit 0,505 g (5,0 mmol) *N*-Methylmorpholin in 20 ml THF auf -15° gekühlt, mit 0,683 g (5,0 mmol) ClCOO(*i*-Bu) versetzt und 10 min bei -15° weitergerührt. Nach Zugabe von 0,44 g (5,0 mmol) Pentylamin (**38**) in 20 ml THF wurde wie üblich aufgearbeitet: 1,34 g (62%) **39**. Farblose Kristalle. Schmp. 96,3–97,0° (AcOEt/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -8,0$ ($c = 0,95$, MeOH). IR (KBr): 3350s, 3310s, 2938, 2860, 1688s, 1650s, 1560, 1548, 1530s, 1453, 1390, 1365, 1305, 1285, 1271, 1250, 1230, 1170, 1040, 978, 698. 1H -NMR: 7,44–7,19 (*m*, 5 arom. H); 6,07 (*s*, NH); 5,40 (*s*, NH); 5,03 (*s*, $PhCH_2$); 4,52 (*s*, NH); 4,10–3,95 (*m*, $MeCH$); 3,20–3,08 (*m*, CH_2N); 3,08–2,95 (*m*, CH_2N); 1,84–1,22 (*m*, 21 H, mit *s* bei 1,35, *t*-Bu); 0,82 (*t*, $J = 6,8$, $MeCH_3$). ^{13}C -NMR (einige Signale verbreitert): 174,71, 158,45, 158,41, 138,06 (4*s*, 4 C); 129,43 (*d*, 2 C); 128,99 (*d*, 1 C); 128,83 (*d*, 2 C); 79,52 (*s*, 1 C); 67,71 (*t*, 1 C); 56,61 (*d*, 1 C); 41,02, 40,36, 33,13, 30,56, 30,10, 30,00 (6*t*, 6 C); 28,80 (*q*, 3 C); 24,11 (*t*, 1 C); 23,33 (*t*, 1 C); 14,31 (*q*, 1 C). EI-MS: 449 (< 1 , M^+), 349 (2, $[M + 1 - CO_2 - (2\text{-Methylprop-1-en})]^+$), 268 (12), 241 (15), 184 (17), 183 (19), 174 (11), 170 (21), 128 (51), 127 (14), 114 (18), 108 (38), 107 (28), 99 (14), 92 (10), 91 (100), 84 (82), 82 (16), 79 (40), 77 (20), 71 (27), 59 (39), 57 (61), 56 (16), 55 (11), 51 (10), 43 (50), 41 (37). Anal. ber. für $C_{24}H_{39}N_3O_5$ (449,597): C 64,12, H 8,74, N 9,35; gef.: C 64,32, H 8,57, N 9,59.

21. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -pentylglutaminamid (**41**). In 20 ml DMF wurden 1,40 g (5,0 mmol) Z-Gln (**40**) und 0,597 ml (5,0 mmol) **38** vorgelegt, mit 1,24 g (5,0 mmol) EEDQ umgesetzt und aufgearbeitet: 1,25 g (72%) **41**. Farblose Kristalle. Schmp. 188,0–188,5° (MeOH/AcOEt). $[\alpha]_D^{25} = -20,8$ ($c = 0,749$, MeOH). IR (KBr): 3440, 3305s, 2960, 2925, 1685, 1650 (br.), 1545, 1268, 1248, 1055, 696. 1H -NMR ($CDCl_3$; 2 H ausgetauscht): 7,35–7,27 (*m*, 5 arom. H); 5,05 (*s*, $PhCH_2$); 4,12–4,02 (*m*, 1 H); 3,25–3,05 (*m*, 2 H); 2,20 (*m*, 2 H); 2,10–1,75 (*m*,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 1,50–1,35 (*m*, CH_2CONH); 1,34–1,17 (*m*, 4 H); 0,84 (*t*, $J = 6,8$, Me_2CH_2). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,35–7,22 (*m*, 5 arom. H); 5,08 (*s*, 2 H); 4,10–4,00 (*m*, 1 H); 3,17 (*t*, $J = 7,3$, 2 H); 3,20–3,10 (*m*, 2 H); 2,20 (*m*, 2 H); 2,10–1,80 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 1,50–1,20 (*m*, 6 H); 0,84 (*t*, $J = 6,7$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 178,04; 174,46; 158,64; 138,38 (4s, 4 C); 129,76 (*d*, 2 C); 129,33 (*d*, 2 C); 129,17 (*d*, 1 C); 68,03 (*t*, 1 C); 56,47 (*d*, 1 C); 40,70; 32,89; 30,42; 30,32; 29,56; 23,68 (6t, 6 C); 14,65 (*q*, 1 C). CI-MS: 350 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (349,431): C 61,87, H 7,79, N 12,02; gef.: C 62,14, H 7,79, N 12,23.

22. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -[*(fur-2-yl)methyl*]glutaminamid (**42**). In 20 ml DMF wurden 1,40 g (5,0 mmol) **40** und 0,462 ml (5,0 mmol) **29** mit 1,24 g (5,0 mmol) EEDQ umgesetzt und aufgearbeitet: 1,252 g (70%) **42**. Farblose Kristalle. Schmp. 206,0–207,6° (AcOEt/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -10,1$ ($c = 0,517$, MeOH); $-11,0$ ($c = 0,593$, MeOH). IR (KBr): 3410, 3295, 1693s, 1662s, 1632s, 1536, 1264, 1243, 749, 695. $^1\text{H-NMR}$ (4 H ausgetauscht): 7,35–7,25 (*m*, 6 H); 6,25–6,23 (*m*, 1 H); 6,16–6,15 (*m*, 1 H); 5,03 (*s*, PhCH_2); 4,33 (*s*, 2 H); 4,13–4,03 (*m*, CHCONH_2); 2,27–2,15 (*m*, CH_2CONH_2); 2,00–1,80 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (einige Signale verbreitert): 178,36; 174,58; 158,78; 152,73 (4s, 4 C); 143,68 (*d*, 1 C); 138,02 (*s*, 1 C); 129,84 (*d*, 2 C); 129,46 (*d*, 1 C); 129,16 (*d*, 2 C); 111,73; 108,53 (2d, 2 C); 68,23 (*t*, 1 C); 56,30 (*d*, 1 C); 37,46; 32,73; 29,28 (3t, 3 C). CI-MS: 360 (46, $[M + 1]^+$), 308 (90), 252 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ (359,387): C 60,16, H 5,89, N 11,69; gef.: C 60,35, H 5,92, N 11,89.

23. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -decylglutaminamid (**43**). Analog Versuch 20 wurden 1,40 g (5,0 mmol) **40** in 30 ml THF/5 ml DMF mit 1,00 ml (5,0 mmol) **27** umgesetzt und aufgearbeitet: 1,68 g (80%) **43**. Farblose Kristalle. Schmp. 179,0–180,2° (MeOH/AcOEt). $[\alpha]_D^{25} = -6,7$ ($c = 0,326$, MeOH). IR (KBr): 3405, 3300 (br.), 2920, 2855, 1690, 1650s, 1538, 1261, 1242, 1230, 693. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 4 H ausgetauscht): 7,30–7,15 (*m*, 5 arom. H); 4,97 (*s*, PhCH_2); 4,00–3,88 (*m*, 1 H); 2,80 (*t*, $J = 7,6$, 2 H); 2,22–2,12 (*m*, CH_2CONH_2); 2,11–1,70 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 1,56–1,39 (*m*, 2 H); 1,40–1,15 (*m*, 14 H); 0,80 (*t*, $J = 6,6$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , einige Signale verbreitert): 177,29; 173,48; 158,60; 137,14 (4s, 4 C); 129,14 (*d*, 2 C); 128,76 (*d*, 1 C); 128,54 (*d*, 2 C); 67,59 (*t*, 1 C); 55,63 (*d*, 1 C); 40,23; 32,63; 32,25 (3t, 3 C); 30,28 (*t*, 2 C); 30,02 (*t*, 2 C); 29,96; 29,08; 27,59; 23,32 (4t, 4 C); 14,33 (*q*, 1 C). CI-MS: 420 ($[M + 1]^+$). EI-MS: 419 (8, M^+), 235 (41), 174 (18), 108 (15), 107 (12), 101 (22), 91 (100), 84 (43), 79 (15), 59 (20), 56 (11), 43 (23), 41 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ (419,566): C 65,84, H 8,89, N 10,02; gef.: C 65,59, H 8,68, N 9,74.

24. N^2 -(Benzyloxycarbonyl)- N^1 -[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]glutaminamid (**44**). Analog Versuch 20 wurden 1,40 g (5,0 mmol) **40** in 30 ml THF/5 ml DMF mit 0,80 g (5,0 mmol) **23** umgesetzt und aufgearbeitet: 1,50 g (71%) **44**. Farblose Kristalle. Schmp. 187,8–189,0° (MeOH/AcOEt). $[\alpha]_D^{25} = -13,8$ ($c = 0,913$, MeOH). IR (KBr): 3410, 3300 (br.), 1685, 1648s, 1535, 1265, 1244, 739, 695. $^1\text{H-NMR}$ (5 H ausgetauscht): 7,50 (*d*, $J = 7,8$, 1 H); 7,34–6,95 (*m*, 9 H); 4,99 (*s*, PhCH_2); 4,05–3,95 (*m*, NHCHCONH); 3,51–3,40 (*m*, CH_2NHCO); 2,89 (*t*, $J = 6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$); 2,13–2,07 (*m*, CH_2CONH_2); 1,92–1,65 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 177,18; 173,30; 160,00; 137,46; 137,00 (5s, 5 C); 129,07 (*d*, 2 C); 128,72 (*d*, 1 C); 128,52 (*d*, 1 C); 128,05 (*s*, 1 C); 123,20; 122,06; 119,35; 118,50 (4d, 4 C); 112,50 (*s*, 1 C); 111,96 (*d*, 1 C); 67,54 (*t*, 1 C); 55,53 (*d*, 1 C); 40,71; 32,08; 28,89; 25,72 (4t, 4 C). EI-MS: 422 (0,1, M^+), 144 (31), 143 (97), 131 (15), 130 (100), 109 (24), 108 (100), 107 (94), 105 (15), 103 (11), 91 (65), 90 (29), 89 (27), 79 (99), 78 (42), 77 (97), 74 (12), 65 (28), 63 (23), 62 (11), 55 (10), 52 (23), 51 (81), 50 (37), 43 (11). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (422,489): C 65,39, H 6,20, N 13,26; gef.: C 65,55, H 6,17, N 13,45.

25. N^2 -{3-[N -(*tert*-Butoxy)carbonyl]- N -{3-[*(tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}propanoyl}- N^1 -propylalaninamid (**45**). In 20 ml MeOH wurden 0,529 g (2,00 mmol) **30** mit 0,12 g 5% Pd/C über H_2 für 3 h gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, das MeOH i. HV. abdestilliert, das farblose Öl mit 0,693 g (2,00 mmol) **17** und 0,335 g (2,00 mmol) CDI in 5 ml THF analog Versuch 10 behandelt und das Produkt chromatographiert (Kieselgel, Hexan/AcOEt 1:1): 0,706 g (77%) **45**. Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = -29,2$ ($c = 0,787$, CHCl_3). IR: 3440 (br.), 3003, 2980, 2940, 1680, 1505s, 1368, 1248 (br.), 1165s. $^1\text{H-NMR}$ (3 H ausgetauscht): 4,41 (*quint.*-artiges *m*, $J = 7,1$, MeCH); 3,50–3,45 (*m*, 2 H); 3,25–3,20 (*m*, 4 H); 3,18–3,09 (*m*, 2 H); 2,55–2,42 (*m*, 2 H); 1,72–1,54 (*m*, 2 H); 1,53 (*q*, $J = 7,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$); 1,47 (*s*, *t*-Bu); 1,45 (*s*, *t*-Bu); 1,37 (*d*, $J = 7,0$, MeCH); 0,921 (*t*, $J = 7,5$, MeCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (einige Signale verbreitert): 172,24; 170,78; 155,88; 155,45; 79,77; 78,73 (6s, 6 C); 48,64 (*d*, 1 C); 44,61; 44,58; 43,44; 40,98; 37,43; 35,25 (6t, 6 C); 28,20 (*q*, 6 C); 22,45 (*t*, 1 C); 18,26; 11,12 (2q, 2 C). CI-MS: 459 (33, $[M + 1]^+$), 359 (100, $[M + 1 - \text{CO}_2 - (2\text{-Methylprop-1-en})]^+$).

26. N^2 -{3-[N -(*tert*-Butoxy)carbonyl]- N -{3-[*(tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino}propanoyl}- N^1 -decylalaninamid (**46**). Analog Versuch 25 wurden 0,725 g (2,00 mmol) **31** und 0,693 g (2,00 mmol) **17** behandelt und chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ CH_2Cl_2 1:1): 0,917 g (82%) **46**. Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = -24,4$ ($c = 0,397$, CHCl_3). IR: 3440, 3002, 2932, 1680 (br.); 1505, 1368, 1248, 1164 (br.). $^1\text{H-NMR}$ (3 H ausgetauscht): 4,38 (*quint.*, $J = 7,1$, MeCH); 3,45–3,30 (*m*, 2 H); 3,24–3,08 (*m*, 4 H); 3,06–2,95 (*m*, 2 H); 2,45–2,30 (*m*, 2 H); 1,65–1,50 (*m*, 2 H); 1,39 (*s*, *t*-Bu); 1,37 (*s*, *t*-Bu); 1,35–1,10 (19 H, mit *d* bei 1,28, $J = 6,9$, MeCH); 0,81 (*t*, $J = 6,7$, MeCH_2).

^{13}C -NMR (einige Signale verbreitert): 172,13, 170,73, 155,84, 155,34, 79,85, 78,65, (6s, 6 C); 61,97 (*t*, 1 C); 48,56 (*d*, 1 C); 44,58, 43,44, 39,30, 37,39, 35,22, 31,59 (6*t*, 6 C); 29,26 (*t*, 2 C); 29,02 (*t*, 2 C); 28,15 (*q*, 6 C); 26,65, 22,36, 18,70 (3*t*, 3 C); 18,21, 13,79 (2*q*, 2 C). CI-MS: 557 (25, [*M* + 1] $^{+}$), 457 (100, [*M* + 1] $^{+}$).

27. N^2 -{3-[N-((*tert*-Butoxy)carbonyl)-N-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propanoyl}-N 1 -isopropylalaninamid (**47**). Analog Versuch 25 wurden 0,528 g (2,00 mmol) **32** und 0,693 g (2,00 mmol) **17** behandelt und chromatographiert (Kieselgel, Hexan/AcOEt 1:1): 0,730 g (80%) **47**. Farbloses Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,4$ (*c* = 0,33, CHCl_3). IR: 3430, 3001, 2988, 2935, 1680 (br.), 1504, 1368, 1249, 1165 (br.). ^1H -NMR: 4,40 (*quint.*, *J* = 7,1, Me_2CH); 4,11 (*s*ext.-artiges *m*, *J* = 7,2, MeCH); 3,64 (*t*, *J* = 6,6, 2 H); 3,47–3,43 (*m*, 2 H); 3,30–3,15 (*m*, 2 H); 3,24–3,07 (*m*, 2 H); 2,55–2,40 (*m*, 2 H); 1,46 (*s*, *t*-Bu); 1,43 (*s*, *t*-Bu); 1,33 (*d*, *J* = 7,0, MeCH); 1,16–1,11 (*m*, Me_2CH). ^{13}C -NMR: 171,36, 170,78, 155,91, 155,47, 79,84, 78,75, 62,07 (7*s*, 7 C); 48,62 (*d*, 1 C); 43,48 (*t*, 1 C); 41,19 (*d*, 1 C); 37,36, 34,64 (2*t*, 2 C); 18,19 (*q*, 6 C); 22,24 (*q*, 1 C); 18,74 (*t*, 1 C); 18,30, 13,66 (2*q*, 2 C). CI-MS: 459 (68, [*M* + 1] $^{+}$), 359 (100, [*M* + 1 – CO_2 – (2-Methylprop-1-en)] $^{+}$).

28. N^2 -{3-[N-((*tert*-Butoxy)carbonyl)-N-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propanoyl}-N 1 -cyclohexylalaninamid (**48**). Analog Versuch 25 wurden 0,609 g (2,00 mmol) **33** und 0,693 g (2,00 mmol) **17** behandelt: 0,819 g (82%) **48**. Farbloses Öl, verfestigte sich langsam bei RT. zu einem farblosen, amorphen Feststoff. Schmp. 50,0–53,0° (AcOEt/Hexan). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,3$ (*c* = 1,00, CHCl_3). IR: 3320 (br.), 2978, 2938, 2858, 1680 (br.), 1645, 1545, 1530, 1366, 1275, 1250, 1170. ^1H -NMR: 4,34 (*quint.*, *J* = 7,1, MeCH); 3,71–3,52 (*m*, CH von Ring); 3,47–3,41 (*m*, 2 H); 3,30–3,10 (*m*, 2 H); 3,08–2,92 (*m*, 2 H); 2,45–2,35 (*m*, 2 H); 1,85–1,00 (*m*, 30 H, mit 2*s* bei 1,40 und 1,37, 2 *t*-Bu); 1,27 (*d*, *J* = 7,1, MeCH). ^{13}C -NMR (einige Signale verbreitert): 171,28, 170,69, 155,82, 155,34, 79,67, 79,57, (6*s*, 6 C); 48,61, 48,02 (2*d*, 2 C); 44,54, 43,46, 37,41, 35,21, 35,03 (5*t*, 6 C); 32,49 (*t*, 2 C); 28,14 (*q*, 6 C); 25,24 (*t*, 1 C); 24,51 (*t*, 2 C); 18,28 (*q*, 1 C). CI-MS: 499 (36, [*M* + 1] $^{+}$), 399 (100, [*M* + 1 – CO_2 – (2-Methylprop-1-en)] $^{+}$). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$ (498,633): C 60,22, H 9,30, N 11,24; gef.: C 60,44, H 9,56, N 10,96.

29. N^6 -{[(*tert*-Butoxy)carbonyl]-N 2 -{3-[N-((*tert*-butoxy)carbonyl)-N-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propanoyl}-N 1 -pentyl]ysinamid (**49**). Analog Versuch 25 wurden 0,90 g (2,00 mmol) **39** und 0,826 g (2,00 mmol) **17** behandelt und chromatographiert (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5): 0,826 g (62%) **49**. Äusserst zähflüssiges Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11,4$ (*c* = 1,627, MeOH). IR: 2980, 2930, 1680 (br.), 1645, 1555, 1440, 1365, 1249, 1170 (br.). ^1H -NMR (4 H ausgetauscht): 4,33 (*q*, *J* = 7,1, 1 H); 3,58–3,00 (*m*, 5 CH_2N); 2,60–2,40 (*m*, CH_2CONH); 1,93–1,78 (*m*, 2 H); 1,77–1,20 (*m*, 39 H, mit 2*s* bei 1,47 und 1,44, 18 H, *t*-Bu); 0,89 (*t*, *J* = 6,8, MeCH_2). ^{13}C -NMR (einige Signale verbreitert): 171,44, 170,98, 155,96, 155,91, 155,45, 79,82 (6*s*, 6 C); 78,78 (*s*, 2 C); 52,91 (*d*, 1 C); 44,70, 44,63, 43,50, 40,03, 39,36, 37,45, 35,35, 31,92, 29,49, 28,94, 28,86 (11*t*, 11 C); 28,27 (*q*, 9 C); 22,55, 22,10 (2*t*, 2 C); 13,77 (*q*, 1 C). CI-MS: 554 (44), 444 (100, [*M* + 1 – 2(CO_2 + (2-Methylprop-1-en)] $^{+}$). EI-MS: 643 (13, M^{+}), 543 (14), 387 (15), 346 (22), 329 (11), 325 (30), 314 (15), 313 (70), 301 (11), 300 (11), 299 (57), 287 (30), 285 (18), 272 (17), 257 (14), 246 (80), 242 (21), 227 (19), 226 (15), 217 (13), 216 (39), 212 (14), 201 (34), 200 (19), 199 (16), 198 (14), 197 (42), 190 (83), 188 (11), 187 (24), 185 (16), 184 (100), 173 (24), 172 (23), 171 (81), 156 (11), 155 (49), 153 (11), 146 (22), 145 (17), 141 (12), 128 (74), 127 (16), 57 (27). Anal. ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_8$ (643,875): C 59,69, H 9,55, N 10,88; gef.: C 59,83, H 9,35, N 11,08.

30. N^2 -{3-[N-((*tert*-Butoxy)carbonyl)-N-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]propyl}amino]propanoyl}-N 1 -pentylglutaminamid (**50**). Analog Versuch 45 wurden 0,699 g (2,00 mmol) **41** und 0,693 g (2,00 mmol) **17** behandelt: 0,556 g (80%) **50**. Farbloses, äusserst zähflüssiges Öl, das sofort weiter zu **58** umgesetzt wurde.

31. 3-[(3-Aminopropyl)amino]-N-cyclohexylpropanamid-dihydrochlorid (**51**·2 HCl). Eine Lsg. von 0,716 g (2,0 mmol) **20** in 20 ml EtOH wurde mit 2 ml 32% HCl in H_2O und 0,02 g 5% Pd/C versetzt und 16 h bei 1 bar H_2 gerührt. Danach wurde über Kieselgel filtriert und das Lsgm. i. V. abdestilliert: 0,478 g (80%) **51**·2 HCl. Farblose Kristalle. Schmp. 260,8–263,1° ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$). IR (KBr): 3320, 2939 (br.), 2760 (br.), 1652*s*, 1642*s*, 1555*s*. ^1H -NMR (CD_3OD ; 3 H ausgetauscht): 3,70–3,55 (*m*, CH von Ring); 3,20–3,10 (*m*, 2 H); 3,10–3,00 (*m*, 2 H); 2,70–2,60 (*m*, 2 H); 2,15–1,10 (*m*, 15 H). ^{13}C -NMR (D_2O): 171,42 (*s*, 1 C); 49,91 (*d*, 1 C); 45,47, 44,74, 37,59 (3*t*, 3 C); 32,83 (*t*, 2 C); 32,04, 25,80 (2*t*, 2 C); 25,30 (*t*, 2 C); 24,54 (*t*, 1 C). EI-MS: 227 (2, M^{+}), 183 (15), 171 (12), 84 (30), 83 (10), 73 (15), 60 (11), 58 (15), 57 (22), 56 (30), 55 (14), 44 (100), 43 (16), 42 (27), 41 (18).

32. 3-[(3-Aminopropyl)amino]-N-isopropylpropanamid-dihydrochlorid (**52**·2 HCl). In 30 ml Dioxan/HCl wurden 0,775 g (2,0 mmol) **22** 4 h gerührt. Das Lsgm. wurde i. V. abdestilliert: 0,432 g (83%) **52**·2 HCl. Farblose Kristalle. Schmp. 250,7–252,0° ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$). IR (KBr): 3305*s*, 2970*s*, 2940*s*, 2810, 2770*s*, 1643*s*, 1562*s*, 1503, 1455 (br.), 1169 (br.), 1121, 872. ^1H -NMR (D_2O ; 4 H ausgetauscht): 3,77 (*sept.*, *J* = 6,6, Me_2CH); 3,18 (*t*, *J* = 6,8, CH_2N); 3,04 (*t*, *J* = 7,9, CH_2N); 2,97 (*t*, *J* = 7,8, CH_2N); 2,51 (*t*, *J* = 6,8, CH_2CONH); 2,02–1,91 (*m*, 2 H); 0,99 (*d*, *J* = 6,6, Me_2CH). ^{13}C -NMR (D_2O): 170,88 (*s*, 1 C); 44,94, 44,12 (2*t*, 2 C); 42,25 (*d*, 1 C); 36,96, 31,54, 24,06 (3*t*,

3 C); 21,70 (*q*, 2 C). EI-MS: 187 (3, M^+), 170 (22), 157 (12), 143 (28), 73 (23), 72 (24), 70 (19), 60 (41), 58 (38), 57 (40), 56 (48), 55 (11), 44 (100), 43 (19), 42 (26), 41 (11).

33. 3-[(3-Aminopropyl)amino]-N-isopropylpropanamid-bis(trifluoroacetat) (52·2 CF₃COOH). In 4 ml CH₂Cl₂/CF₃COOH 1:1 wurden 0,775 g (2,0 mmol) **22** unter N₂ 30 min gerührt. Das Lsgm. wurde i. HV. abdestilliert und der Rückstand getrocknet: 0,747 g (90%) **52**·2 CF₃COOH. Farbloses, hochviskoses Öl. ¹H-NMR (D₂O; 4 H ausgetauscht): 3,77 (*sept.*, *J* = 6,6, Me₂CH); 3,18 (*t*, *J* = 6,8, CH₂N); 3,04 (*t*, *J* = 7,9, CH₂N); 2,97 (*t*, *J* = 7,8, CH₂N); 2,51 (*t*, *J* = 6,8, CH₂CONH); 2,02–1,91 (*m*, 2 H); 0,99 (*d*, *J* = 6,6, Me₂CH). EI-MS: 187 (2, M^+), 170 (24), 143 (17), 73 (20), 72 (19), 70 (18), 69 (100), 60 (32), 58 (30), 57 (32), 56 (35), 51 (25), 50 (13), 45 (51), 44 (84), 43 (14), 42 (19).

34. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-propylalaninamid-dihydrochlorid (53·2 HCl). Analog Versuch 32 wurden 0,916 g (2,00 mmol) **45** in 20 ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,543 g (82%) **53**. Farblose Kristalle. Schmp. 228,1–229,1° (MeOH/Et₂O). [α]_D²² = –36,1 (*c* = 0,805, H₂O). IR (KBr): 3300s, 2960s, 2810, 2770, 1655, 1638s, 1548, 1450, 1251, 1121, 872. ¹H-NMR (D₂O; 5 H ausgetauscht): 4,16 (*q*, *J* = 7,2, MeCH); 3,24 (*t*, *J* = 6,6, CH₂N); 3,11–3,00 (*m*, 2 CH₂N, CH₂NHCO); 2,67 (*t*, *J* = 6,6, CH₂CONH); 2,06–1,98 (*m*, 2 H); 1,43 (*sext.*, *J* = 7,4, CH₃CH₂CH₂); 1,29 (*d*, *J* = 7,2, MeCH); 0,80 (*t*, *J* = 7,4, MeCH₂). ¹³C-NMR (D₂O): 175,50, 172,21 (2s, 2 C); 45,26 (*d*, 1 C); 44,12, 41,78, 37,28, 31,39, 24,24, 22,44, 17,51 (7t, 7 C); 11,20, 11,13 (2q, 2 C). CI-MS: 259 ([*M* + 1]⁺).

35. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-decylalaninamid-dihydrochlorid (54·2 HCl). Analog Versuch 32 wurden 1,114 g (2,00 mmol) **46** in 20 ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,780 g (90%) **54**. Farblose Kristalle. Schmp. 224,4–228,4° (MeOH/Et₂O). [α]_D²² = –26,7 (*c* = 0,733, H₂O). IR (KBr): 3295s, 2960, 2922, 1658s, 1640s. ¹H-NMR (D₂O, 5 H ausgetauscht): 4,15 (*q*, *J* = 7,2, MeCH); 3,25 (*t*, *J* = 6,7, CH₂N); 3,18–3,00 (*m*, 2 CH₂N, CH₂NHCO); 2,68 (*t*, *J* = 6,7, CH₂CONH); 2,07–1,99 (*m*, 2 H); 1,45–1,20 (*m*, 19 H, mit *d* bei 1,29, *J* = 7,2, MeCH); 0,78 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,7, MeCH₂). ¹³C-NMR (D₂O; einige Signale verbreitert): 175,25, 172,07 (2s, 2 C); 50,61 (*d*, 1 C); 45,24, 44,09, 39,97, 37,22, 31,86, 31,38 (6t, 6 C); 29,37 (*t*, 2 C); 29,15, 29,03, 28,93, 26,64, 24,21, 22,68, (6t, 6 C); 17,58 (*q*, 1 C); 14,06 (*q*, 1 C). CI-MS: 357 ([*M* + 1]⁺).

36. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-isopropylalaninamid-dihydrochlorid (55·2 HCl). Analog Versuch 32 wurden 0,916 g (2,00 mmol) **47** in 20 ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,537 g (81%) **55**. Farblose Kristalle. Schmp. 237,7–238,5° (MeOH/Et₂O). [α]_D²² = –27,7 (*c* = 0,697, H₂O). IR (KBr): 3290s, 2970 (br.), 2818s, 2779s, 1652s, 1638s, 1582, 1550s, 1249, 1121, 872, 700 (br.). ¹H-NMR (D₂O; 5 H ausgetauscht): 4,11 (*q*, *J* = 7,2, MeCH); 3,83 (*sept.*-artig, *J* = 6,6, Me₂CH); 3,26 (*t*, *J* = 6,7, CH₂N); 3,11 (*t*, *J* = 7,9, CH₂N); 3,03 (*t*, *J* = 7,8, CH₂N); 2,68 (*t*, *J* = 6,7, CH₂CONH); 2,20–1,90 (*m*, 2 H); 1,27 (*d*, *J* = 7,2, MeCH); 1,06 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,1, Me₂CH). ¹³C-NMR (D₂O): 174,41, 172,16 (2s, 2 C); 50,67, 45,29 (2d, 2 C); 44,15 (*t*, 1 C); 42,52 (*d*, 1 C); 37,32, 32,43, 24,27, (3t, 3 C); 22,00 (*q*, 2 C); 17,53 (*q*, 1 C). CI-MS: 260 ([*M* + 1]⁺). EI-MS: 259 (100, M^+), 241 (49), 202 (15), 172 (32), 155 (28), 143 (14), 141 (19), 131 (31), 129 (13).

37. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-cyclohexylalaninamid-dihydrochlorid (56·2 HCl). Analog Versuch 32 wurden 0,997 g (2,00 mmol) **48** in 20 ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,624 g (84%) **56**. Farblose Kristalle. Schmp. 232,1–233,5° (MeOH/Et₂O). [α]_D²² = –30,7 (*c* = 0,743, H₂O). IR (KBr): 3285s, 2938 (br.), 2778, 1650s, 1635s, 1549. ¹H-NMR (D₂O): 5,11 (*q*, *J* = 7,2, MeCH); 4,53–4,46 (*m*, 1 H); 4,26 (*t*, *J* = 6,7, CH₂NH); 4,10 (*t*, *J* = 7,9, CH₂NH); 4,02 (*t*, *J* = 7,8, CH₂NH); 3,67 (*t*, *J* = 6,7, CH₂CONH); 3,07–2,96 (*m*, 2 H); 2,71–2,14 (*m*, 13 H, mit *d* bei 2,26, *J* = 7,2, 3 H). ¹³C-NMR (D₂O; 5 H ausgetauscht): 174,43, 172,12 (2s, 2 C); 50,67, 49,64 (2d, 2 C); 45,29, 44,17, 37,32 (3t, 3 C); 32,54 (*t*, 2 C); 31,44, 25,62 (2t, 2 C); 25,09 (*t*, 2 C); 24,28 (*t*, 1 C); 17,63 (*q*, 1 C). CI-MS: 299 ([*M* + 1]⁺).

38. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-pentylalaninamid-trihydrochlorid (57·3 HCl). Analog Versuch 32 wurden 0,650 g (1,00 mmol) **49** in 20 ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,624 g (84%) **57**. Farblose Kristalle. Schmp. 243,9–244,5° (MeOH/Et₂O). [α]_D²² = –20,2 (*c* = 0,48, H₂O). IR (KBr): 3300s, 3000 (br.), 2855s, 2750, 2680, 2598, 2440, 2005, 1633s, 1571s, 1548s, 1464s, 1452s, 1410, 1229, 1162, 710. ¹H-NMR (D₂O): 4,11 (*t*, *J* = 7,2, 1 H); 3,30–2,88 (*m*, 5 CH₂N); 2,70 (*t*, *J* = 6,7, 2 H); 2,09–1,96 (*m*, 2 H); 1,75–1,16 (*m*, 12 H); 0,79 (*t*, *J* = 6,9, 3 H). ¹³C-NMR: 174,23, 172,41 (2s, 2 C); 45,33, 44,17, 40,05, 39,96, 37,34, 31,48, 31,29, 28,96, 28,60, 27,02, 24,29, 22,80, 22,25 (13t, 13 C); 13,99 (*q*, 1 C). CI-MS: 344 ([*M* + 1]⁺).

39. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-pentyllysineamid-tris(trifluoroacetat) (57·3 CF₃COOH). Analog Versuch 33 wurden 0,650 g (1,00 mmol) **49** in 2 ml CF₃COOH/CH₂Cl₂ 1:1 umgesetzt und aufgearbeitet: 0,685 g (78%) **57**. Farbloses Öl. Identisch nach DC (CH₂Cl₂/MeOH/wässr. NH₃ Lsg. 80:15:5) mit **57** aus HCl/Dioxan-Behandlung.

40. N²-{3-[(3-Aminopropyl)amino]propanoyl}-N¹-pentylglutaminamid-dihydrochlorid (**58**). Analog *Versuch* 32 wurden 0,650 g (1,00 mmol) **50** in ml Dioxan/HCl umgesetzt und aufgearbeitet: 0,353 g (78%) **58**. Farblose Kristalle. Schmp. 243,9–244,5° (MeOH/Et₂O). $[\alpha]_D^{25} = -20,2$ ($c = 0,480$, H₂O). IR: 3300s, 3000 (br.), 1635s, 1571s, 1548s, 1465s, 1452s, 1410, 1228. ¹H-NMR (D₂O; 7 H ausgetauscht): 4,11 (*t*, *J* = 7,2, CHCH₂); 3,30–2,88 (*m*, 5 CH₂N); 2,70 (*t*, *J* = 6,70, CH₂CONH); 2,09–1,96 (*m*, 2 H); 1,76–1,15 (*m*, 6 CH₂); 0,79 (*t*, *J* = 6,9, MeCH₂). ¹³C-NMR (D₂O; einige Signale verbreitert): 174,23, 172,41 (2s, 2 C); 54,82 (*d*, 1 C); 45,33, 44,17, 40,05, 39,96, 37,34, 31,48, 31,29, 28,96, 28,60, 27,02, 24,29, 22,80, 22,25 (13*t*, 13 C); 14,00 (*q*, 1 C). CI-MS: 344 (*[M* + 1]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) H. Benz, W. Fiedler, A. Schäfer, A. Guggisberg, St. A. Bienz, M. Hesse, *Alkaloids* **1994**, 'Polyamine Toxins from Spiders and Wasps', im Druck; b) L. Kovács, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1909; c) K. Nakanishi, R. Goodnow, A. Konno, M. Niwa, R. Bukownik, T. A. Kallimopoulos, P. N. R. Usherwood, A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 75, 1909; d) M. Bruce, R. Bukownik, A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, R. Goodnow, T. Kallimopoulos, K. Konno, K. Nakanishi, M. Niwa, P. N. R. Usherwood, *Toxicon* **1990**, 28, 1333; e) R. Goodnow, K. Konno, M. Niwa, T. Kallimopoulos, R. Bukownik, D. Lenares, K. Nakanishi, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3267; f) T. Teshima, T. Matsumoto, T. Wakamiya, T. Shiba, N. Terumi, K. Nobufumi, *ibid.* **1990**, 46, 3813; g) T. Asami, H. Kagechika, Y. Hashimoto, K. Shudo, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1989**, 10, 185; h) E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, *Toxicon* **1989**, 27, 541; i) E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, *Bioorg. Khim.* **1988**, 14, 883Y; j) A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, K. Konno, N. A. Mansour, K. Nakanishi, E. Oltz, P. N. R. Usherwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 4910; k) Y. Hashimoto, Y. Endo, K. Shudo, Y. Aramaki, N. Kawai, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3511; l) Y. Aramaki, T. Yasuhara, T. Higashijima, M. Yoshioka, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **1986**, 62, 359; m) T. Piek, P. Mantel, E. Engels, *Comp. Gen. Pharmacol.* **1971**, 2, 317.
- [2] M. Bodansky, 'Principles of Peptide Synthesis', Springer, Heidelberg, 1984.
- [3] P. N. Rylander, 'Catalytic Hydrogenation in Organic Chemistry', Academic Press, New York, 1979; R. J. Bergeron, P. S. Burton, K. A. McGovern, S. J. Kline, *Synthesis* **1981**, 732.
- [4] S. R. Buc, *Org. Synth. Coll. Vol. 3* **1962**, 93.
- [5] P. Stelzel, in 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Ed. E. Wünsch, Thieme, Stuttgart, 1974, Bd. 15.2, S. 147.
- [6] H. A. Staab, M. Lüking, F. H. Dürr, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 95, 1275; H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 407.
- [7] J. Meienhofer, in 'The Peptides', Eds. E. Gross und J. Meienhofer, Academic Press, New York, 1979, s. 264ff.
- [8] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1651; Y. Kiso, Y. Kai, H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 2507.