

11. 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin als Aib-Äquivalent: Synthese von Aib-Oligopeptiden¹⁾

von Daniel Obrecht²⁾ und Heinz Heimgartner*

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

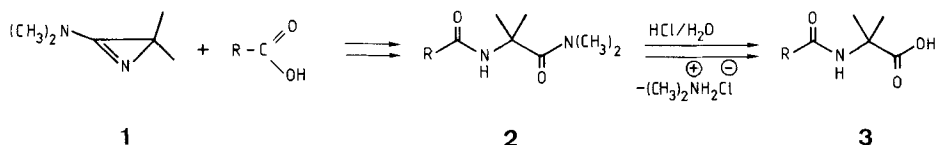
(8. XII. 86)

3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine as an Aib Equivalent; Synthesis of Aib Oligopeptides

3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1**) reacts with carboxylic acids at 0–25° to give 2-acylamino-*N,N*,2-trimethylpropionamides (= 2-acylamino-*N,N*-dimethylisobutyramide, acyl-Aib-NMe₂) in excellent yields (*Scheme 2* and *3*). Examples of α -amino-, α -hydroxy-, and α -mercapto-carboxylic acids are given. On treatment with HCl in toluene, the terminal dimethylamide group is selectively converted to the corresponding carboxylic acid ($\rightarrow$ acyl-Aib) via an amide cleavage (*Scheme 4* and *5*); 1,3-oxazol-5(4H)-ones are intermediates of this amide hydrolysis. This reaction sequence has been used for the extension of peptide chains (*Scheme 6*). The synthesis of Aib-oligopeptides using this methodology is described (*Scheme 8*).

1. Einleitung. – Bei der Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) mit Carbonsäuren werden 2-Acylamino-*N,N*,2-trimethylpropionamide (= 2-Acyamino-*N,N*-dimethylisobuttersäureamide, Acyl-Aib-NMe₂; **2**) gebildet, die in sehr guten Ausbeuten isoliert werden können [4] (*Scheme 1*). Diese Reaktion, die schon bei *ca.* 0° abläuft, ist auch auf Carbonsäuren mit weiteren funktionellen Gruppen (OH [1] [2], NH₂, PhCH₂OCONH [5], CONH₂ [6]) übertragbar. Dabei wird die eingesetzte Carbonsäure³⁾ unter sehr milden Bedingungen um eine Aminoisobuttersäure(Aib)-Einheit mit terminaler Dimethylamid-Gruppe verlängert.

Scheme 1



Da eine terminale Amid-Gruppe in der Peptid-Synthese im allgemeinen unerwünscht ist, haben wir nach einer selektiven Spaltung (Umfunktionalisierung) der Dimethylamid-Gruppe von **2** gesucht. Wie in [1] gezeigt worden ist, lässt sich dieses Ziel durch Behandlung von **2** mit HCl in Gegenwart eines Nucleophils erreichen. So wird beispielsweise in wässrigen Lösungsmitteln selektiv die entsprechende Carbonsäure **3** [1] [2] und in Gegen-

¹⁾ Teilweise in vorläufigen Mitteilungen beschrieben [1] [2], s. auch [3].

²⁾ Teil der Dissertation von D.O., Universität Zürich 1983; gegenwärtige Adresse: Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel.

³⁾ Für die entsprechende Reaktion mit Sulfinssäuren s. [7], mit Thiocarbonsäuren s. [8] [9].

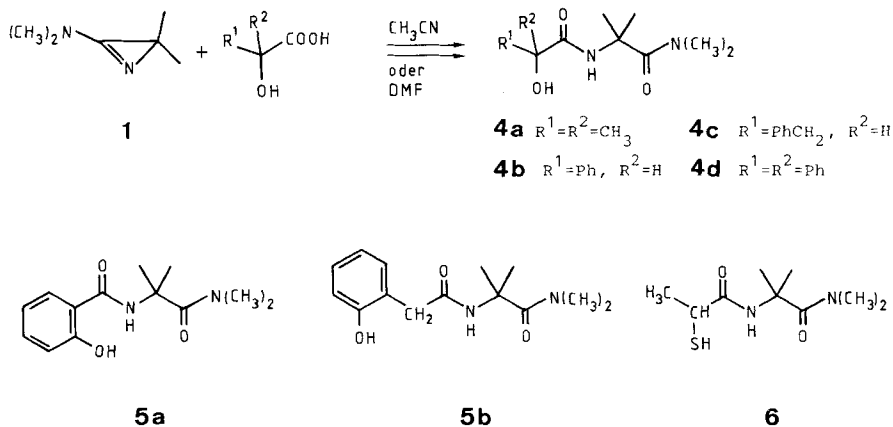
wart von Thiophenol der Phenylthioester (vgl. [6]) gebildet. Zwischenprodukt dieser selektiven Amid-Spaltung (vgl. auch [10]) ist ein 5(4*H*)-Oxazon (2-Oxazolin-5-on; Azlacton).

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

2. Umsetzungen von α -Hydroxy-, α -Amino- und α -Mercaptocarbonsäuren mit **1**. –

Die Umsetzung von α -Hydroxycarbonsäuren mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) in CH_3CN oder DMF bei 0° oder RT. lieferte in sehr guten Ausbeuten Diamide vom Typ **4** (Schema 2). In den meisten Fällen kristallisierte das Produkt direkt aus der Reaktionslösung aus oder es wurde durch Zugabe von Et_2O ausgefällt. In analoger Weise führten die Reaktionen von **1** und Salicylsäure, (2-Hydroxyphenyl)essigsäure und 2-Mercaptopropionsäure zu den Diamiden **5** bzw. **6**.

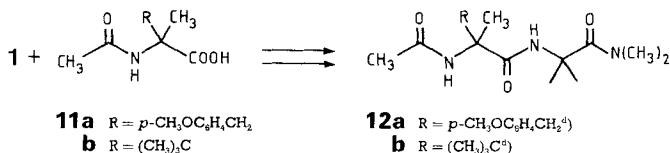
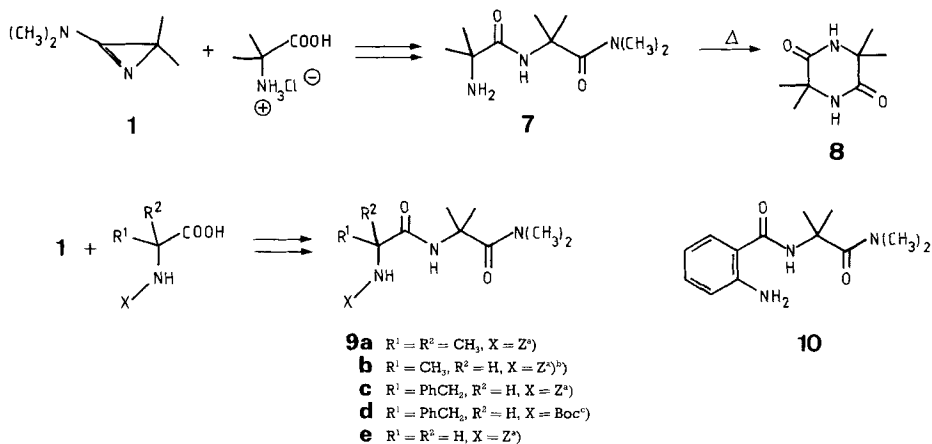
Schema 2



Auch Aminocarbonsäuren reagierten schon bei RT. mit dem Aminoazirin **1**. So lieferte z. B. die Umsetzung von 2-Amino-2-methylpropionsäure-hydrochlorid mit **1** in CH_3CN bei 25° in 90% Ausbeute das Dipeptid-amid Aib-Aib- NMe_2 (**7**, Schema 3), das sich beim Erhitzen auf $> 170^\circ$ zum Piperazin-2,5-dion **8** (40%) cyclisierte. Monosubstituierte α -Aminosäuren reagierten aber z. T. weniger befriedigend. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Derivate mit geschützter Amino-Gruppe (z. B. Z- NH)⁴⁾ einzusetzen. So wurde beispielsweise Z-Aib-Aib- NMe_2 (**9a**) in 95% Ausbeute erhalten; das Alanyl-Derivat **9b** wurde direkt entschützt und als Ala-Aib- NMe_2 in 90% Ausbeute isoliert [5]. Anthranilsäure setzte sich dagegen mit **1** in CH_3CN bei RT. auch in ungeschützter Form leicht zu **10** um (88% Ausbeute; Schema 3). Analog zu den Z-geschützten Aminosäuren setzten sich auch *N*-Acetyl-Derivate **11** mit **1** zu *N*-acetylierten Dipeptiden **12** um (Schema 3). Dabei betrug die Ausbeute für **12a** 94% und im Falle der sterisch extrem gehinderten Kopplung zu **12b** immerhin noch 46%. In diesen Reaktionen werden somit N-geschützte Aminosäuren mit einer Aib-Einheit gekoppelt.

⁴⁾ Z-Schutzgruppe = Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe.

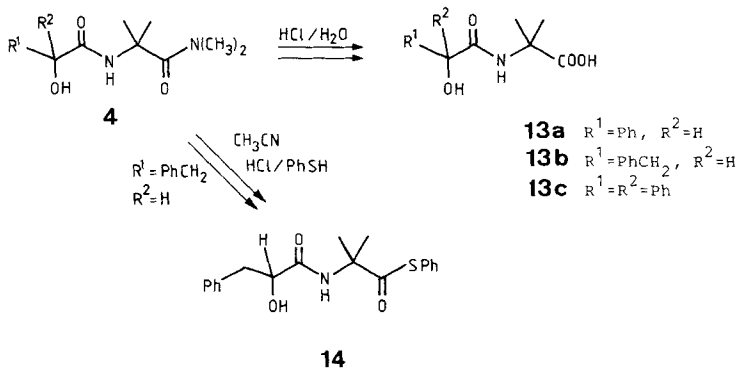
Schema 3



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

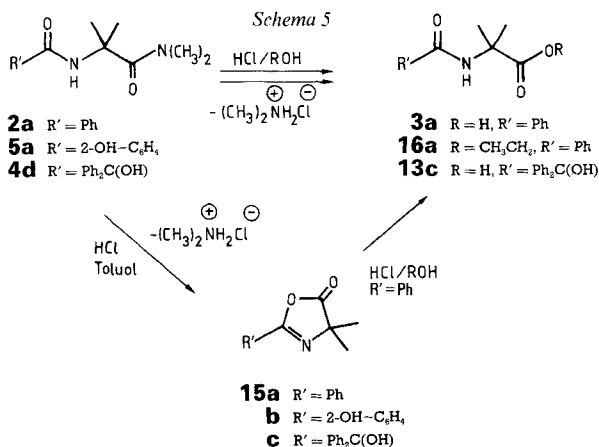
3. Selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe. – Zur selektiven Spaltung der terminalen Dimethylamid-Gruppe wurden die Diamide vom Typ 4 in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ suspendiert, und ein kräftiger Strom HCl -Gas wurde eingeleitet (vgl. [1]). Nach dem Abdampfen des CH_3CN wurden die Carbonsäuren 13 (Schema 4) aus H_2O umkristallisiert. In keinem der untersuchten Beispiele wurde eine Spaltung der nicht-terminalen Amid-Bindung beobachtet.

Schema 4



In analoger Weise wurde das Diamid **4c** in den entsprechenden Phenylthioester **14** (*Schema 4*) übergeführt: Durch eine Suspension von **4c** in CH_3CN und Thiophenol wurde bei 70° während 5 min ein kräftiger Strom getrockneten HCl -Gases geleitet (vgl. [6]). Nach Chromatographie und Umkristallisation wurde **14** in 83% Ausbeute erhalten.

Dass der Reaktionsmechanismus der selektiven Amid-Spaltung über Oxazol-5 (*4H*)-one vom Typ **15** (*Schema 5*) verläuft, ist schon für mehrere Beispiele beschrieben worden [1] [2] [6] [12]. So bildete sich z. B. aus dem *N*²-Benzoylamid **2a** in EtOH/HCl bei 60° der entsprechende Ethylester **16a** in 97% Ausbeute. In analoger Weise reagierte **2a** in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ bei 70° in 85% Ausbeute zur entsprechenden Carbonsäure **3a**.



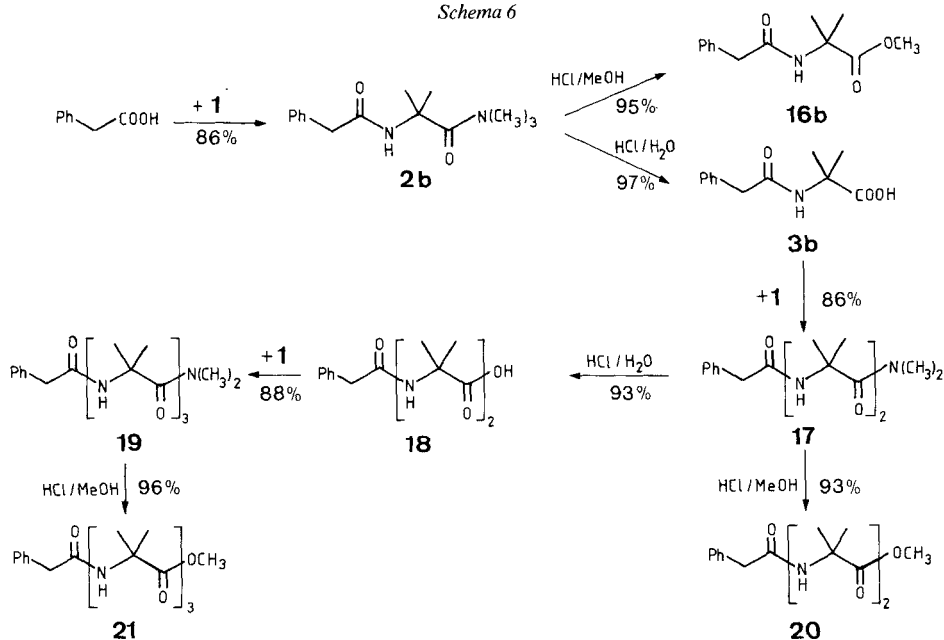
Wurde durch eine Suspension von **2a** in abs. Toluol bei 80° während 5 min ein kräftiger Strom von getrocknetem HCl -Gas geleitet, so konnte in fast quantitativer Ausbeute das Oxazol-5 (*4H*)-on **15a** isoliert werden [1] [12]. Die Umsetzung von **15a** mit EtOH/HCl lieferte dann wiederum **16a**. Auch im Falle des Benzilsäure-Derivats **4d** lieferte die Behandlung mit HCl -Gas in Toluol das entsprechende Oxazol-5(*4H*)-on **15c** (90%), während **4d** in $\text{CH}_3\text{CN}/2\text{N HCl}$ die Carbonsäure **13c** ergab.

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

Bemerkenswert ist die vollkommene Selektivität der Spaltung der terminalen Dimethylamid-Gruppe sowohl bei der Überführung in Carbonsäuren (**2b**→**3b**, **17**→**18**) als auch bei der Transformation in die Methylester (**2b**→**16b**, **17**→**20**, **19**→**21**), die alle mit Ausbeuten $\geq 93\%$ verliefen. Neben den in [1] diskutierten Substituenteneffekten⁵⁾ am

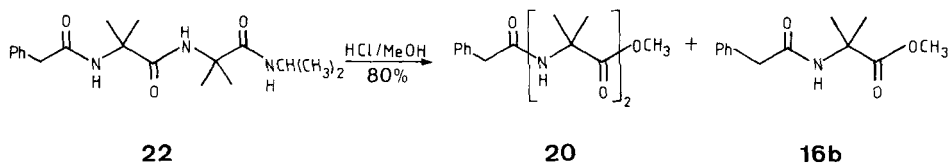
⁵⁾ Die Selektivität beruht wesentlich auf der bevorzugten (Oxazol-5(*4H*)-on)-Bildung bei α,α -disubstituierten *N*-Acylaminosäuren (vgl. [12] [13]).

Schema 6



C(α)-Atom der Aminosäure spielt die Dimethylamid-Gruppe eine entscheidende Rolle. So verlief beispielsweise die saure Amid-Spaltung des *N*¹-Isopropylamids **22** in HCl/MeOH nicht mehr selektiv: Bei 80° wurden nach 45 min neben 50 % Ausgangsmaterial **22** die Methylester **20** und **16b** (Schema 7) im Verhältnis 1:1 isoliert, während das analoge Dimethylamid **17** bereits nach 10 min bei 60° vollständig zu **20** umgesetzt war. Es ist bemerkenswert, dass auch unter den energiereicheren Reaktionsbedingungen für **22** nur Spuren von Phenyllessigsäure-methylester gefunden wurden, d.h. es entstanden nur Produkte, welche über ein Oxazol-5(4*H*)-on **15** als Zwischenstufe gebildet wurden⁶⁾.

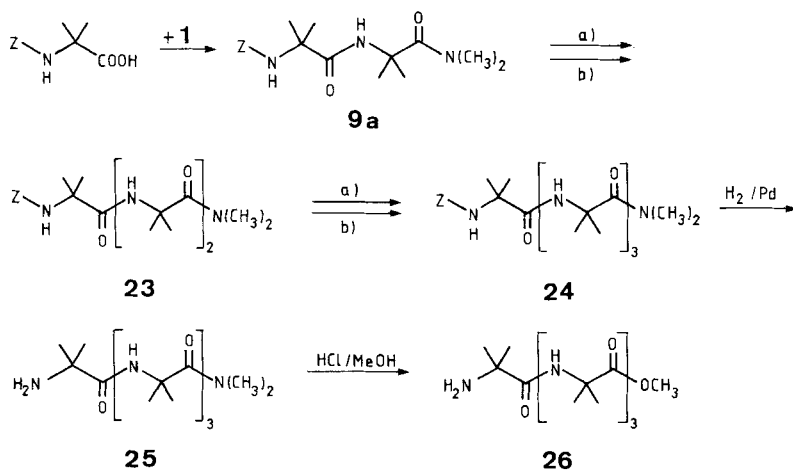
Schema 7



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

⁶⁾ Phenyllessigsäure-methylester, der nur durch eine direkte Hydrolyse gebildet werden kann, wurde dagegen bei der Amid-Spaltung von PhCH₂CO-Gly-Gly-NMe₂ (13 % HBr in CH₃NO₂/H₂O, 65–70°) isoliert [11] [14] (vgl. [10]).

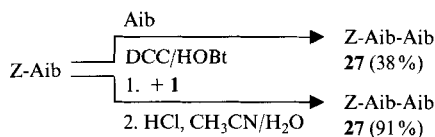
Schema 8



a) HCl/CH₃CN/H₂O. b) 1/CH₃CN.

pionsäure (Aib) mit klassischen Methoden (s. z. B. [15]) als oft problematisch beschrieben worden [16]⁷⁾. In *Schema 9* ist für die Bildung des Aib-Dipeptids **27** die klassische Kopplung *via* die DCC/HOBt-Methode⁸⁾ von *König* [18] der Kopplung mit dem Aminoazirin **1** und selektiver Amid-Spaltung gegenübergestellt. Der Hauptgrund für die viel bessere Ausbeute bei der 'Azirin-Methode' ist wahrscheinlich einerseits in der starren Konformation des Azirins und andererseits in der durch die Ringspannung bedingten Aktivierung des Aib-Äquivalents zu suchen⁹⁾.

Schema 9



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

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

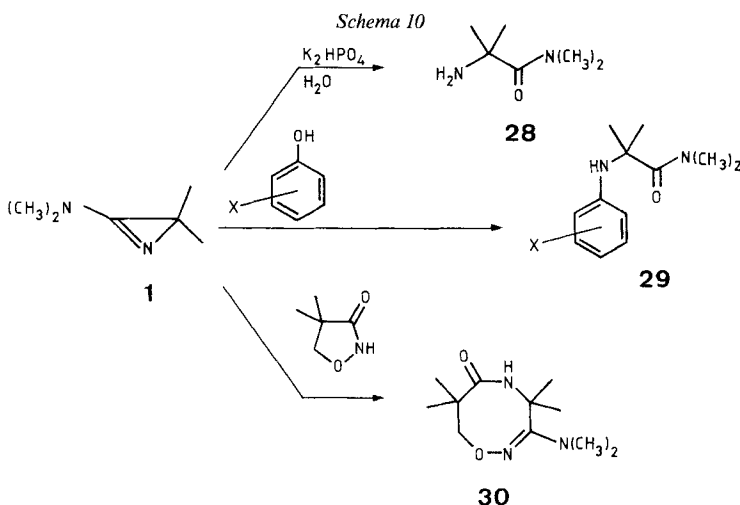
⁸⁾ DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol.

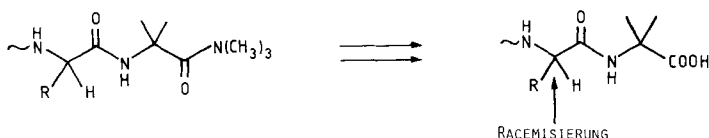
⁹⁾ Eine mit guten Ausbeuten verlaufende Kopplung von Peptiden mit Aib ist von *Cordopatis et al.* beschrieben worden [19].

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

Die vom präparativen Standpunkt aus wichtigste Reaktion ist jedoch sicher die Umsetzung von **1** mit Carbonsäuren zu Diamiden [4] oder kurzen Peptiden mit einer terminalen (Aib-NMe₂)-Einheit. Diese Reaktionen verlaufen durchwegs mit sehr guten Ausbeuten; sogar mit stark gehinderten Aminosäure-Derivaten wie z. B. **11a** und **b** (*Schema 3*) werden die entsprechenden Dipeptide problemlos erhalten. Bemerkenswert sind die sehr milden Bedingungen (*ca.* 0° bis RT., keine Reagenzien zur Aktivierung nötig) und die einfache Aufarbeitung dieser Kopplungsreaktionen. Ebenso ist von Bedeutung, dass Hydroxy-, Mercapto- und mit gewissen Einschränkungen auch Aminocarbonsäuren in ungeschützter Form eingesetzt werden können. Da auch die selektive Hydrolyse der terminalen Dimethylamid-Gruppe praktisch quantitativ verläuft und somit Oligopeptide mit endständiger Aib mit freier Carboxyl-Gruppe leicht zugänglich sind (*Kap. 3*), handelt es sich bei der Azirin-Methode (vgl. *Schema 1*) um eine wertvolle Alternative zur klassischen Synthese von Aib-haltigen Peptiden.

Für die Selektivität der Spaltung der terminalen *N,N*-Dimethylamid-Gruppe, die *via* 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one verläuft, scheinen mehrere Faktoren verantwortlich zu sein: *a*) Der Ringschluss zum 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on, bei dem es sich um den geschwindkeitsbestimmenden Schritt handeln dürfte, wird durch die geminalen α -CH₃-Gruppen gefördert (s. dazu [1] [10] [11] [14]); *b*) nur disubstituierte terminale Amide gehen eine selektive Amid-Spaltung ein (vgl. dazu *Schema 7*); *c*) unter den Reaktionsbedingungen (Überschuss an HCl) erfolgt die Abspaltung von Dimethylamin irreversibel (Bildung von





Me₂NH · HCl). Als schwerwiegendstes Problem bei der selektiven Amid-Spaltung erscheint die unter den angewendeten Reaktionsbedingungen beobachtete teilweise Racemisierung bzw. Epimerisierung der zweitletzten Hydroxy-oder Aminocarbonsäure (s. *Exper.* 2.2 und 2.4). Lösungen zu diesem Problem werden in einer nachfolgenden Arbeit behandelt [26].

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [5] [20].

1. Umsetzungen von α -Hydroxy-, α -Amino- und α -Mercaptocarbonsäuren mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1). – 1.1. 2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4a**). Eine Lsg. von 500 mg (4,8 mmol) 2-Hydroxy-2-methylpropionsäure und 520 mg (4,8 mmol) **1** in 20 ml CH₃CN wurde ca. 2 h bei RT. gerührt. Dabei kristallisierte ein Teil von **4a** aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurden 20 ml Et₂O zugegeben. Dann wurde filtriert, der Rückstand mit Et₂O gewaschen und i.HV. getrocknet: 955 mg (92%) **4a**, Schmp. 166,5–167°. IR: 3420s, 3320s, 2990w, 2940w, 1650s, 1630s, 1530m, 1500m, 1398m, 1365m, 1220w, 1200m, 1135m, 970w, 710w, 675w. ¹H-NMR: 7,58 (br. s, NH); 3,12 (br. s, OH); 3,05 (s, (CH₃)₂N); 1,60 (s, (CH₃)₂CNH); 1,42 (s, (CH₃)₂COH). MS: 216 (< 1, M⁺), 157 (28), 144 (19), 115 (10), 114 (17), 108 (6), 91 (5), 86 (23), 79 (10), 77 (6), 72 (14), 69 (13), 59 (38), 58 (100). Anal. ber. für C₁₀H₂₀N₂O₃ (216,28): C 55,54, H 9,32, N 12,95; gef.: C 55,32, H 9,55, N 12,87.

1.2. 2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,3 mmol) (±)-Mandelsäure (= (±)-2-Hydroxy-2-phenylacessigsäure) in 20 ml CH₃CN wurde mit 370 mg (3,3 mmol) **1** in 3 ml CH₃CN versetzt. Nach Aufarbeitung wie unter 1.1 und Umkristallisation aus CH₃CN wurden 710 mg (81,6%) **4b** vom Schmp. 163–164,5° erhalten. IR: 3410m, 3270s, 3060w, 2940w, 1670s, 1615s, 1550s, 1500w, 1410m, 1395m, 1360m, 1240w, 1200w, 1120w, 1090m, 1070w, 985w, 745m, 705w, 690w. ¹H-NMR: 7,45 (br. s, NH); 7,33 (s, 5 arom. H); 4,97 (s, PhCH); 4,38 (br. s, OH); 2,87 (s, (CH₃)₂N); 1,53, 1,48 (2s, (CH₃)₂C). MS: 264 (< 1, M⁺), 220 (3), 192 (31), 157 (100), 58 (60), 114 (31), 107 (18), 105 (10), 86 (13), 79 (12), 77 (14), 72 (11), 69 (10), 58 (60). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O₃ (264,17): C 53,56, H 7,57, N 10,60; gef.: C 53,85, H 7,70, N 10,75.

In analoger Weise wurden aus 2,5 g (16,4 mmol) (–)-(R)-Mandelsäure 4,08 g (94%) (–)-(R)-**4b** vom Schmp. 103–103,5° erhalten. [α]_D²⁵ = –33,0° (CHCl₃, c = 1,2).

1.3. (–)-(S)-2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4c**). Eine Lsg. von 1,5 g (9,0 mmol) (–)-(S)-Phenylmilchsäure (= (–)-(S)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure) in 30 ml CH₃CN wurde mit 1,01 g (9,0 mmol) **1** umgesetzt (vgl. 1.1): 2,35 g (94%) **4c**, Schmp. 154–156,5°, [α]_D²⁵ = –56,3° (CHCl₃, c = 1,13). IR: 3250s, 3070w, 2980w, 2940w, 1665s, 1630s, 1555s, 1500m, 1390m, 1360m, 1250m, 1120m, 1080m, 740m, 695s. ¹H-NMR: 7,40 (br. s, NH); 7,27 (br. s, 5 arom. H); 4,35–4,15 (m, X von ABX, PhCH₂CH(OH)); 3,2–2,85 (AB von ABX, J(AX) = 7,5, J(BX) = 4,5, J(AB) = 13,5, PhCH₂CH(OH)); 3,00 (s, (CH₃)₂N); 1,57 (s, (CH₃)₂C). MS: 206 (26, M⁺ – (CH₃)₂NCO), 157 (16), 114 (11), 91 (16), 77 (5), 72 (6), 58 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₂N₂O₃ (278,36): C 64,72, H 7,97, N 10,06; gef.: C 64,60, H 7,92, N 10,02.

1.4. 2-(2-Hydroxy-2,2-diphenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**4d**). Eine Lsg. von 3,5 g (15,3 mmol) Benzilsäure (= 2-Hydroxy-2,2-diphenylacessigsäure) in 50 ml CH₃CN wurde wie in 1.1 mit 1,75 g (15,6 mmol) **1** umgesetzt: 4,47 g (90,5%) **4d**, Schmp. 213,5–214°. IR: 3400s, 3225m, 3060w, 2990w, 1660s, 1490m, 1445w, 1390w, 1215w, 1120w, 1055w, 725m, 700s. ¹H-NMR (CDCl₃/(D)₆DMSO): 7,87 (br. s, NH); 7,65–7,05 (m, 10 arom. H); 6,27 (s, OH); 2,77 (s, (CH₃)₂N); 1,55 (s, (CH₃)₂C). MS: 340 (< 1, M⁺), 183 (20), 157 (100), 115 (23), 114 (26), 86 (28), 77 (36), 58 (40). Anal. ber. für C₂₀H₂₄N₂O₃ (340,43): C 70,56, H 7,11, N 8,23; gef.: C 70,77, H 7,17, N 8,44.

1.5. 2-(2-Hydroxybenzamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**5a**). Eine Lsg. von 400 mg (2,9 mmol) 2-Hydroxybenzoesäure in 15 ml CH_3CN wurde mit 324 mg (2,9 mmol) **1** in 3 ml CH_3CN versetzt. Nach Aufarbeitung wie in 1.1 und Umkristallisation aus Toluol wurden 530 mg (73,2%) **5a** vom Schmp. 156–156,5° isoliert. IR: 3370m, 3300s, 3060w, 2980m, 2920w, 1660s, 1640s, 1620s, 1595s, 1540s, 1490s, 1440m, 1390m, 1380m, 1360m, 1335m, 1310m, 1250m, 1205m, 1160w, 1120m, 770m, 760m. $^1\text{H-NMR}$: 8,13 (br. s, NH); 7,6–6,65 (m, 5 arom. H, OH); 3,10 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,80 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 250 (3, M^+), 205 (31), 178 (9), 177 (26), 162 (26), 121 (100), 120 (25), 93 (14), 92 (20), 65 (18), 58 (57). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (250,16): C 62,42, H 7,20, N 11,20; gef.: C 62,39, H 7,47, N 11,22.

1.6. 2-[2-(2-Hydroxyphenyl)acetamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (**5b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,3 mmol) 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure in 20 ml CH_3CN wurde mit 370 mg (3,3 mmol) **1** in 3 ml CH_3CN versetzt (s. 1.1). Nach Umkristallisation aus AcOEt wurden 741 mg **5b** vom Schmp. 170–171° erhalten. IR: 3290s, 3190m, 3060w, 3020w, 2990w, 1655s, 1615s, 1590s, 1540s, 1520w, 1460m, 1430m, 1390m, 1365w, 1350w, 1265m, 1240m, 1125w, 755m. $^1\text{H-NMR}$: 7,70 (br. s, NH); 7,2–6,7 (m, 4 arom. H, OH); 3,57 (s, PhCH_2); 2,93 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,60 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 264 (3, M^+), 220 (36), 134 (15), 107 (15), 106 (10), 58 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (264,17): C 63,65, H 7,57, N 10,60; gef.: C 63,65, H 7,59, N 10,39.

1.7. 2-(2-Mercaptopropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**6**). In Analogie zu 1.1 wurden 0,60 g (5,56 mmol) Thiomilchsäure (= 2-Mercaptopropionsäure) und 0,68 g (5,56 mmol) **1** in 20 ml CH_3CN umgesetzt. Umkristallisation aus Et_2O /Hexan lieferte 0,97 g (76%) **6**, Schmp. 168–169°. IR: 3320m, 3280m, 3060w, 2930w, 1668m, 1640s, 1540s, 1460w, 1390m, 1120m. $^1\text{H-NMR}$: 7,93 (br. s, NH); 3,47 (q, $J = 6$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{SH})$); 3,07 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,62 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,43 (d, $J = 6$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{SH})$). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (218,32): C 49,51, H 8,17, N 12,83, S 14,69; gef.: C 49,23, H 8,17, N 12,57, S 14,40.

1.8. 2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (Aib-Aib-NMe₂, **7**). Zu 695 mg (5 mmol) 2-Amino-2-methylpropionsäure-hydrochlorid (Aib · HCl) in 20 ml CH_3CN wurden unter Rühren tropfenweise 700 mg (6,25 mmol) **1** gegeben. Nach 15 h wurde mit K_2CO_3 -Lsg. neutralisiert, das Lsgm. abgedampft und der Rückstand aus EtOH/Aceton/ H_2O umkristallisiert: 969 mg (90%) **7**; Schmp. 103–104°. IR (CHCl_3): 3340m, 3005s, 2965m, 2935m, 1675s, 1660s, 1630s, 1500s, 1460m, 1393m, 1380m, 1365m, 1120m. $^1\text{H-NMR}$: 8,30 (br. s, NH); 3,02 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,65 (br. s, NH_2); 1,57, 1,32 (2s, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,9, 172,8 (2s, 2 Amid-CO); 55,9, 54,7 (2s, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 37,8 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 28,9, 25,2 (2q, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). CI-MS: 216 (98, $[M + 1]^+$), 171 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (215,30): C 55,78, H 9,83, N 19,51; gef.: C 55,31, H 9,92, N 19,64.

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

1.9. 2-[2-(Benzyloxycarbonyl)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-NMe₂, **9a**). Zu einer Lsg. von 15 g (14,6 mmol) 2-Amino-2-methylpropionsäure (Aib) in 100 ml 2N NaOH wurden unter Kühlen (Eisbad) und sehr gutem Rühren gleichzeitig 50 ml 4N NaOH und 51,2 g 50proz. Benzyloxycarbonyl-chlorid-Lsg. in Toluol gegeben (innert 20 min) und weitere 12 h bei RT. gerührt. Darauf wurde mit 50 ml Et_2O versetzt, die H_2O -Phase abgetrennt und unter Kühlen angesäuert. Dreimalige Extraktion der H_2O -Phase mit CH_2Cl_2 ergab 21 g rohe 2-(Benzyloxycarbonyl)-2-methylpropionsäure (Z-Aib). Die Kristallisation erfolgte bei –20° aus $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$: 18,5 g (54%) vom Schmp. 73–74°. IR: 3320s, 3070m, 2980w, 1722s, 1675s, 1550s, 1470m, 1395m, 1290s, 1250m, 1165s, 1100s, 970w, 900w, 700s, 635m. $^1\text{H-NMR}$: 10,07 (br. s, COOH); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,55 (br. s, NH); 5,07 (s, PhCH_2); 1,58 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 237 (< 1 , M^+), 148 (5), 108 (63), 107 (41), 105 (10), 91 (88), 79 (95), 78 (13), 77 (58), 65 (21), 57 (37), 44 (40). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,61; gef.: C 60,47, H 6,61, N 5,61.

Ein Gemisch von 1,2 g (5,1 mmol) Z-Aib und 0,57 g (5,1 mmol) **1** wurde wie in 1.1 umgesetzt. Nach Kristallisation aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ wurden 1,69 g (95%) **9a** vom Schmp. 156,5–157° erhalten. IR: 3290s, 3040w, 2990w, 2940w, 1715s, 1665s, 1625s, 1530s, 1465m, 1385m, 1260s, 1122m, 1065m, 965w, 745w, 695m. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 7,57 (br. s, 1 NH); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,37 (br. s, Urethan-NH); 5,07 (s, PhCH_2); 3,02 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,57, 1,50 (2s, 2 $(\text{CH}_3)_2$). MS: 349 (< 1 , M^+), 277 (6), 192 (10), 157 (26), 148 (20), 115 (10), 114 (7), 92 (8), 91 (100), 86 (6), 84 (6), 72 (7), 58 (56). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (349,44): C 61,87, H 7,79, N 12,03; gef.: C 62,09, H 7,74, N 11,97.

1.10. 2-[N²-(Benzyloxycarbonyl)alaninamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Ala-Aib-NMe₂, **9b**). S. [5].

1.11. 2-[N²-(Benzyloxycarbonyl)phenylalaninamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Phe-Aib-NMe₂, **9c**). In Analogie zu 1.9 wurden 2,0 g (6,7 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)phenylalanin und 0,75 g (6,7 mmol) **1** umgesetzt: 2,55 g (93%) **9c**; Schmp. 128,5–129°. IR: 3280m, 3070w, 3040w, 2990w, 2940w, 1722s, 1668m, 1645s, 1627s, 1530s, 1500m, 1468m, 1398m, 1255m, 1242s, 1120m, 1053m, 1039m, 755m, 702m. $^1\text{H-NMR}$: 7,4–7,05 (m, 10 arom. H); 6,95 (br. s, NH); 5,41 (br. d, $J \approx 7$, Urethan-NH); 5,06 (s, PhCH_2); 4,36 (q-artig, $J \approx 7$, CH), 3,03 (d, $J \approx 7$, PhCH_2); 2,90 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,47, 1,44 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: M^+ nicht sichtbar, 339 (4), 231 (4), 157 (22), 120

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

1.12. 2- $[N^2$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylalaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Boc-Phe-Aib-NMe₂, **9d**). In Analogie zu 1.9 wurden 1,15 g (4,45 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)phenylalanin und 0,5 g (4,45 mmol) **1** umgesetzt; 1,58 g (94,5%) **9d**; Schmp. 161–162°. IR: 3010 m , 3060 w , 3035 w , 2985 m , 2940 m , 1708 s , 1658 s , 1625 s , 1538 m , 1515 s , 1500 m , 1455 m , 1442 m , 1395 m , 1372 m , 1365 m , 1280 m , 1260 m , 1245 m , 1173 m , 1122 m , 1020 m , 708 m . ¹H-NMR: 7,2 (br. s , 5 arom. H); 6,88 (br. s , NH); 5,08 (br. d , $J \approx 8$, Urethan-NH); 4,25 (q -artig, $J \approx 7$, CH); 3,03 (d , $J \approx 7$, PhCH₂); 2,94 (s , (CH₃)₂N); 1,48 (s , (CH₃)₂C); 1,41 (s , (CH₃)₃C). MS: M^{+} nicht sichtbar, 332 (< 1), 305 (4), 164 (8), 120 (25), 91 (6), 72 (7), 58 (100), 57 (41). Anal. ber. für $C_{20}H_{31}N_3O_4$ (377,49): C 63,64, H 8,27, N 11,13; gef.: C 63,27, H 8,51, N 11,41.

1.13. 2- $[N^2$ -(Benzyloxycarbonyl)glycinamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Z-Gly-Aib-NMe₂, **9e**). In 25 ml *i*-PrOH wurden 520 mg (2,48 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin gelöst und mit 280 mg (2,49 mmol) **1** versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. abgedampft und der Rückstand aus Et₂O/CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert: 760 mg (95%) **9e**. IR: 3280 m , 3065 w , 3005 w , 2975 w , 2935 w , 1722 m , 1702 m , 1670 s , 1610 s , 1550 s , 1396 w , 1273 m , 1247 m , 1157 w , 1122 w , 1044 w , 734 w , 710 w . ¹H-NMR: 7,47 (br. s , NH); 7,32 (s , 5 arom. H); 6,02 (t -artig, $J \approx 6$, NH); 5,10 (s , PhCH₂); 3,83 (d , $J \approx 6$, CH₂); 2,98 (s , (CH₃)₂N); 1,53 (s , (CH₃)₂C). Anal. ber. für $C_{16}H_{23}N_3O_4$ (321,37): C 59,79, H 7,21, N 13,07; gef.: C 59,69, H 6,79, N 13,39.

1.14. 2-Anthranilamido-*N,N*,2-trimethylpropionamid (**10**). In 25 ml CH₃CN wurden 1,0 g (7,40 mmol) Anthranilsäure und 0,83 g (7,4 mmol) **1** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CHCl₃ wurden 1,62 g (88%) **10** vom Schmp. 151–151,5° erhalten. IR: 3450 w , 3320 m , 3050 w , 2980 w , 2940 w , 1625 s , 1585 m , 1529 s , 1450 w , 1393 w , 1307 w , 1261 w , 1205 w , 1165 w , 1120 w , 752 w . ¹H-NMR ((D)₆DMSO): 8,27 (br. s , NH); 7,6–7,45 (m , 1 arom. H); 7,25–7,0 (m , 1 arom. H); 6,65–6,35 (m , 2 arom. H); 5,27 (br. s , NH₂); 2,87 (s , (CH₃)₂N); 1,40 (s , (CH₃)₂C). MS: 249 (9, M^{+}), 204 (12), 177 (17), 121 (8), 120 (100), 92 (22), 72 (6), 65 (17), 58 (13), 57 (12), 43 (8). Anal. ber. für $C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249,32): C 62,63, H 7,68, N 16,85; gef.: C 62,62, H 7,42, N 16,67.

1.15. 2- $[N^2$ -Acetyl-2-(4-methoxybenzyl)alaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Ac-Ala(2-(*p*-MeOC₆H₄CH₂))-Aib-NMe₂, **12a**)¹⁰. Ein Gemisch von 100 mg (0,4 mmol) *N*-Acetyl-2-(4-methoxybenzyl)alanin (**11a**) [11] und 45 mg (0,4 mmol) **1** in 2,5 ml CH₃CN wurde 3 h bei RT. gerührt, der ausgefallene Festkörper abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und aus CH₃CN/Et₂O umkristallisiert: 136 mg (94%) **12a**; Schmp. 206,5–208°. IR: 3350 m , 3305 s , 3030 w , 2990 w , 2940 m , 1660 s , 1620 s , 1510 s , 1460 m , 1390 m , 1370 m , 1280 m , 1250 s , 1210 m , 1180 m , 1115 m , 1035 m , 850 m . ¹H-NMR ((D)₆DMSO): 7,87, 7,50 (2 br. s , 2NH); 7,1–6,75 ($AA'BB'$, 4 arom. H); 3,73 (s , CH₃O); 3,17–2,97 (q -artig, PhCH₂); 2,90 (s , (CH₃)₂N); 1,85 (s , CH₃O); 1,37 (s , (CH₃)₂C); 1,20 (s , CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃/(D)₆DMSO): 172,6, 172,2, 169,7 (3 s , 3 Amid-CO); 157,9, 131,4, 129,1, 113,6 (6 arom. C); 59,7, 54,9 (2 s , 2C(α)); 56,1 (q , CH₃O); 37,9 (t , ArCH₂); 37,4 (q , (CH₃)₂N); 25,4, 25,3 (2 q , 2CH₃); 23,3 (q , CH₃, CH₃CO). MS: 363 (1, M^{+}), 304 (6), 258 (22), 175 (27), 164 (37), 148 (13), 127 (20), 121 (100), 91 (10), 77 (11), 58 (38), 43 (40), 42 (29). Anal. ber. für $C_{19}H_{29}N_3O_4$ (363,46): C 62,78, H 8,04, N 11,56; gef.: C 62,53, H 7,80, N 11,66.

1.16. 2- $[N^2$ -Acetyl-2-(*tert*-butyl)alaninamido]-*N,N*,2-trimethylpropionamid (Ac-Ala(2-(*t*-Bu))-Aib-NMe₂, **12b**)¹⁰. Ein Gemisch von 200 mg (1,1 mmol) *N*-Acetyl-2-(*tert*-butyl)alanin (**11b**) [11] und 120 mg (1,1 mmol) **1** in 10 ml CH₃CN wurde 5 d bei RT. gerührt. Dann wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit wässr. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Aus der org. Phase kristallisierten bei 0° 152 mg (46%) **12b**; Schmp. > 300°. IR: 3370 s , 3340 s , 2990 m , 2985 m , 2940 m , 1680 s , 1650 s , 1630 s , 1520 s , 1395 m , 1380 m , 1365 m , 1280 m , 1200 w , 1165 m , 1120 m . ¹H-NMR (CD₃OD): 7,60, 6,27 (2 br. s , 2NH); 2,97 (s , (CH₃)₂N); 1,91 (s , CH₃CO); 1,57 (s , (CH₃)₂C); 1,52 (s , CH₃); 0,93 (s , (CH₃)₃C). MS: 299 (1, M^{+}), 242 (6), 160 (8), 157 (13), 142 (65), 127 (12), 100 (100), 86 (20), 72 (12), 44 (17), 43 (20), 42 (15).

2. Selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamid-Gruppe. – 2.1. 2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionsäure **13a**. Durch eine Suspension von 1 g (3,78 mmol) **4b** in 15 ml CH₃CN/H₂O 4:1 wurde während 30 min ein kräftiger Strom HCl-Gas geleitet, so dass sich die Lsg. vom Sieden erhitzte. Darauf wurde CH₃CN abdestilliert und der Rückstand mit 5 ml H₂O versetzt. Das bei 0° auskristallisierte Material wurde abfiltriert und i. HV. getrocknet: 861 mg (96%) **13a**; Schmp. 102–103°. IR: 3320 s , 3040 w , 3000 m , 1740 s , 1655 s , 1535 s , 1470 w , 1455 w , 1365 w , 1300 w , 1260 w , 1210 m , 1170 s , 1050 m , 900 w , 775 w , 700 m . ¹H-NMR ((D)₆Aceton): 7,72 (br. s , 1NH); 7,55–7,15 (m , 5 arom. H); 7,0–6,35 (br. s , COOH, PhCH(OH)); 4,97 (s , PhCH(OH)); 1,52 (s , (CH₃)₂C). MS: 237 (< 1 , M^{+}), 130 (5), 118 (16), 108 (80), 107 (100), 106 (20), 105 (50), 79 (71), 77 (66), 70 (22), 58 (58), 51 (24). Anal. ber. für $C_{12}H_{15}NO_4$ (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,90; gef.: C 60,48, H 6,36, N 5,97.

2.2. 2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methylpropionsäure (**13b**). In Analogie zu 2.1 wurden 2,0 g (7,19 mmol) **4c** in 25 ml CH₃CN/H₂O 3:1 hydrolysiert. Kristallisation aus EtOH/H₂O bei –20° lieferte 1,70 g (94%)

¹⁰⁾ Dieser Versuch wurde der Dissertation von F. Stierli entnommen [11].

13b; Schmp. 155,5–156,5¹¹⁾. IR: 3450m, 3360m, 3320m, 3180m, 3030m, 2980w, 2940w, 1735s, 1690s, 1625s, 1540s, 1460s, 1330w, 1185m, 1100m, 980w, 735w, 700m. ¹H-NMR ((D)₆Aceton): 7,55 (br. s, NH); 7,23 (s, 5 arom. H); 4,72 (br. s, PhCH₂CH(OH)); 4,35–4,15 (m, X von ABX, PhCH₂CH(OH)); 3,12, 2,80 (AB von ABX, J(AX) = 8,5, J(BX) = 4,5, J(AB) = 13,5, PhCH₂CH(OH)); 1,52, 1,48 (2s, (CH₃)₂C). MS: 251 (< 1, M⁺), 189 (31), 160 (5), 132 (14), 131 (40), 121 (9), 114 (14), 92 (12), 91 (50), 88 (14), 87 (18), 77 (13), 65 (12), 58 (100). Anal. ber. für C₁₃H₁₇NO₄ (251,29): C 62,14, H 6,82, N 5,57; gef.: C 61,92, H 6,84, N 5,35.

2.3. 2-(2-Hydroxy-2,2-diphenylacetamido)-2-methylpropionsäure (**13c**). In Analogie zu 2.1 wurden 3,0 g (8,81 mmol) **4d** in 50 ml CH₃CN/H₂O 3:1 hydrolysiert; 2,65 g (96%) **13c**; Schmp.-Bereich 163–169°. IR: 3370s, 3055w, 3010w, 3000w, 2970w, 1710s, 1665s, 1520s, 1492w, 1447w, 1302m, 1223w, 1180m, 1088w, 1065w, 1030w, 948w, 830w, 748w, 700s. ¹H-NMR (CDCl₃/(D)₆DMSO): 7,93 (br. s, NH); 7,55–7,05 (m, 10 arom. H); 6,47 (br. s, Ph₂COH); 1,53 (s, (CH₃)₂C). MS: 313 (< 1, M⁺), 184 (23), 183 (93), 165 (12), 105 (100), 77 (54), 51 (13), 42 (9). Anal. ber. für C₁₈H₁₉NO₄ (313,36): C 68,99, H 6,11, N 4,47; gef.: C 68,69, H 5,85, N 4,75.

2.4. 2-(2-Hydroxy-3-phenylpropionamido)-2-methyl(thiopropionsäure)-S-phenylester (**14**). Eine Suspension von 600 mg (2,16 mmol) **4c** in 30 ml CH₃CN und 2 ml frisch dest. PhSH wurde auf 70° erwärmt. Dann wurde während 5 min getrocknetes HCl-Gas durch die Lsg. geleitet und wie in 2.1 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde an SiO₂ und Et₂O/Pentan 2:1 chromatographiert und aus Et₂O kristallisiert: 620 mg (83%) **14**; Schmp. 133–133,5¹²⁾. IR: 3370s, 3050w, 2980w, 2940w, 1700s, 1660s, 1520s, 1465w, 1440m, 1380w, 1290w, 1095m, 960m, 855w, 830w, 750m, 700m. ¹H-NMR: 7,41 (s, 5 arom. H); 7,30 (s, 5 arom. H); 6,98 (br. s, NH); 4,4–4,15 (m, X von ABX, PhCH₂CH(OH)); 3,22, 2,90 (AB von ABX, J(AX) = 9, J(BX) = 4, J(AB) = 13,5, PhCH₂CH(OH)); 2,85 (d, J = 4,5, PhCH₂CH(OH)); 1,53 (s, (CH₃)₂C). MS: 343 (< 1, M⁺), 234 (13), 206 (17), 131 (9), 110 (44), 109 (15), 103 (14), 92 (12), 91 (75), 84 (12), 77 (16), 66 (21), 65 (21), 58 (100), 51 (12), 42 (14). Anal. ber. für C₁₉H₂₁NO₃S (343,45): C 66,45, H 6,16, N 4,08, S 9,34; gef.: C 66,67, H 6,34, N 4,00, S 9,18.

2.5. 2-Benzamido-2-methylpropionsäure (**3a**). Eine Lsg. von 200 mg (0,85 mmol) 2-Benzamido-N,N,2-trimethylpropionamid (**2a**) [4] in 15 ml 2N HCl wurde 3 h bei 80° gerührt, dann 3× mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert und aus CHCl₃ umkristallisiert: 150 mg (85%) **3a**, Schmp. 200,5–201,5°. IR: 3360s, 3060m, 3000m, 2940m, 2680w, 2560w, 1710s, 1630s, 1580m, 1540s, 1490m, 1470m, 1420w, 1385m, 1330m, 1320m, 1290m, 1220m, 1175m, 940m, 870w, 715m, 690m. ¹H-NMR ((D)₆DMSO): 8,35 (br. s, NH); 8,0–7,65 (m, 2 arom. H); 7,6–7,25 (m, 3 arom. H); 1,48 (s, (CH₃)₂C). MS: 207 (1, M⁺), 162 (16), 105 (100), 77 (53), 51 (26), 42 (19). Anal. ber. für C₁₁H₁₃NO₃ (207,23): C 63,76, H 6,32, N 6,76; gef.: C 63,63, H 6,28, N 6,80.

2.6. 2-Benzamido-2-methylpropionsäure-ethylester (**16a**). Durch eine Lsg. von 500 mg (2,14 mmol) **2a** in 15 ml EtOH wurde während 2 min HCl-Gas geleitet, wobei sich die Lsg. auf ca. 50° erwärmte. Dann wurde 10 min bei 50° gerührt, zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 20 ml H₂O versetzt, 3× mit CH₂Cl₂ extrahiert und aus Toluol umkristallisiert: 485 mg (96,5%) **16a** vom Schmp. 121–121,5°. IR: 3260s, 3065m, 2980m, 2940w, 1735s, 1630s, 1600m, 1545s, 1460w, 1385m, 1330m, 1270m, 1220w, 1175m, 1155s, 1030w, 940w, 725w, 700m. ¹H-NMR: 7,85–7,55 (m, 2 arom. H); 7,5–7,25 (m, 3 arom. H); 6,87 (br. s, NH); 4,22 (q, J = 7, CH₃CH₂O); 1,70 (s, (CH₃)₂C); 1,27 (t, J = 7, CH₃CH₂O). MS: 235 (1,5, M⁺), 190 (1), 163 (9), 162 (73), 106 (11), 105 (100), 77 (40), 51 (11). Anal. ber. für C₁₃H₁₇NO₃ (235,29): C 66,36, H 7,28, N 5,95; gef.: C 66,24, H 7,11, N 6,05.

2.7. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15a**). Durch eine Suspension von 400 mg (2,18 mmol) **2a** in abs. Toluol wurde 1 h lang bei 80° trockenes HCl-Gas geleitet. Dann wurde abgekühlt und über SiO₂ filtriert: 291 mg (90%) **15a**; Schmp. 30–32° [23]. ¹³C-NMR: 180,9 (C(5)); 159,4 (C(2)); 132,4, 128,6, 127,7, 125,9 (6 arom. C); 65,9 (C(4)); 24,8 ((CH₃)₂C). Anal. ber. für C₁₁H₁₁NO₂ (189,22): C 69,83, H 5,86, N 7,40; gef.: C 70,11, H 6,10, N 7,21.

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

2.8. 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15b**). Wie in 2.7 beschrieben, wurden 300 mg (1,46 mmol) **5a** cyclisiert. Umkristallisation aus Et₂O/Hexan lieferte 210 mg (85%) **15b**; Schmp. 63,5–66,5°. IR: 3380w, 2980w, 2940w, 1830s, 1815s, 1640s, 1615m, 1570w, 1480m, 1335m, 1305m, 1250s, 1225m, 1205m, 1160w, 1090w, 1010s, 975m, 915m, 760s, 725m. ¹H-NMR: 11,00 (br. s, OH); 7,8–6,75 (m, 4 arom. H); 1,55 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: 178,7 (C(5)); 161,8 (C(2)); 160,2, 134,6, 128,4, 119,4, 117,4, 108,9 (6 arom. C); 64,7 (C(4)); 25,0 ((CH₃)₂C). MS: 205 (18, M⁺), 177 (20), 162 (19), 122 (8), 121 (100), 120 (32), 93 (12), 92 (27), 65 (21), 57 (33), 39 (27). Anal. ber. für C₁₁H₁₁NO₃ (205,22): C 64,38, H 5,40, N 6,83; gef.: C 64,43, H 5,52, N 7,13.

¹¹⁾ Der für **13b** gemessene $[\alpha]_D$ -Wert von +0,88° (c = 0,81, CHCl₃) zeigt, dass weitgehende Racemisierung erfolgt ist.

¹²⁾ Der für **14** gemessene $[\alpha]_D$ -Wert von –5,0° (c = 1,0, CHCl₃) legt nahe, dass weitgehende Racemisierung erfolgt ist.

2.9. 2-[Hydroxy(diphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**15c**). Durch eine Suspension von 400 mg (1,18 mmol) **4d** in 30 ml abs. Toluol wurde bei 80° 5 min lang ein kräftiger Strom HCl-Gas geleitet. Dann wurde bei RT. 1 h N₂ durch das Gemisch geblasen, um gelöstes HCl zu verdrängen, und darauf Toluol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 25 ml THF versetzt, 1 h gerührt, (CH₃)₂NH · HCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Umkristallisation aus Et₂O/Pentan lieferte 314 mg (90%) **15c**; Schmp. 110,5–112,0°. IR: 3340m, 3060w, 2980w, 1820s, 1665s, 1490w, 1450m, 1355w, 1230w, 1190w, 1170m, 1070w, 1040m, 960s, 950m, 915s, 770m, 760m, 710m, 700s. ¹H-NMR: 7,55–7,15 (m, 10 arom. H); 4,25 (br. s, Ph₂C(OH)); 1,40 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: 180,0 (s, C(5)); 165,8 (s, C(2)); 141,1, 128,6, 128,4, 128,3 (arom. C); 77,5 (s, Ph₂C); 65,4 (s, C(4)); 24,5 (q, (CH₃)₂C). MS: 295 (10, M⁺), 267 (7), 210 (9), 183 (31), 182 (14), 165 (6), 134 (5), 106 (8), 105 (100), 77 (60), 51 (18). Anal. ber. für C₁₈H₁₇NO₃ (295,34): C 73,20, H 5,80, N 4,74; gef.: C 73,23, H 5,56, N 4,95.

3. Synthese von Aib-Oligopeptiden. – 3.1. N,N,2-Trimethyl-2-(2-phenylacetamido)propionamid (**2b**). Eine Lsg. von 500 mg (3,67 mmol) Phenyllessigsäure in 15 ml CH₃CN wurde mit 415 mg (3,71 mmol) **1** in 3 ml CH₃CN versetzt. Nach 12 h wurde das Produkt abgenutscht und aus Toluol umkristallisiert: 790 mg (86,3%) **2b** vom Schmp. 135,5–136,5°. IR: 3375s, 3070w, 2980w, 2930w, 1645s, 1635s, 1550s, 1495w, 1420w, 1385m, 1365m, 1270w, 1210w, 1130m, 720w, 700m, 600w. ¹H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 6,85 (br. s, NH); 3,53 (s, PhCH₂); 2,98 (s, (CH₃)₂N); 1,58 (s, (CH₃)₂C). MS: 249 (1), 248 (1, M⁺), 204 (9), 176 (59), 157 (36), 114 (23), 91 (34), 58 (100). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O₂ (248,32): C 67,71, H 8,12, N 11,28; gef.: C 67,84, H 8,08, N 11,63.

3.2. 2-Methyl-2-(2-phenylacetamido)propionsäure (PhCH₂CO-Aib, **3b**). In Analogie zu 2.1 wurden 2,1 g (8,46 mmol) **2b** hydrolysiert. Umkristallisation aus EtOH/H₂O lieferte 1,8 g (97%) **3b**; Schmp. 190,5–191°. IR: 3380s, 3060m, 3000w, 2940w, 1725s, 1615s, 1600s, 1540s, 1340w, 1265m, 1160s, 760m, 733m, 728m, 700m. ¹H-NMR ((D)₆DMSO): 11,80 (br. s, COOH); 8,20 (br. s, NH); 7,23 (s, 5 arom. H); 3,38 (s, PhCH₂); 1,32 (s, (CH₃)₂C). MS: 221 (2, M⁺), 177 (8), 102 (15), 92 (100), 91 (70), 87 (16), 65 (20), 59 (12), 58 (54), 42 (14). Anal. ber. für C₁₂H₁₅NO₃ (221,26): C 65,14, H 6,83, N 6,33; gef.: C 65,15, H 6,52, N 6,32.

3.3. 2-Methyl-2-(2-phenylacetamido)propionsäure-methylester (PhCH₂CO-Aib-OMe, **16b**). Durch eine Lsg. von 160 mg (0,65 mmol) **2b** in 10 ml MeOH wurde analog zu 2.6 während 2 min HCl-Gas geleitet. Nach Umkristallisation aus Toluol wurden 145 mg (95,6%) **16b** vom Schmp. 102–103,5 erhalten. IR: 3270s, 3060m, 3015w, 2990w, 1740s, 1735s, 1660m, 1640s, 1550s, 1495w, 1470w, 1450w, 1385w, 1360m, 1280m, 1250m, 1195m, 1155m, 1145s, 1020w, 980w, 960w, 755w, 720m. ¹H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 6,03 (br. s, NH); 3,70 (s, CH₃O); 3,53 (s, PhCH₂); 1,50 (s, (CH₃)₂C). MS: 235 (< 1, M⁺), 176 (61), 145 (20), 116 (61), 91 (91), 58 (100). Anal. ber. für C₁₃H₁₇NO₃ (235,28): C 66,36, H 7,28, N 5,95; gef.: C 66,34, H 7,42, N 6,17.

3.4. N,N,2-Trimethyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamid (PhCH₂CO-Aib-Aib-NMe₂, **17**). Analog zu 3.1 wurden 1,5 g (6,78 mmol) **3b** mit 0,80 g (7,1 mmol) **1** umgesetzt; nach Umkristallisation aus CH₃CN wurden 1,98 g (86%) **17** vom Schmp. 177–178° erhalten. IR: 3320s, 3030w, 2990w, 2940w, 1670s, 1625s, 1530s, 1496m, 1395m, 1365w, 1210w, 1122m, 730w, 698w. ¹H-NMR: 7,73 (br. s, 1 NH); 7,32 (s, 5 arom. H); 6,17 (br. s, 1 NH); 3,53 (s, PhCH₂); 3,03 (s, (CH₃)₂N); 1,57, 1,50 (2s, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 177 (11), 176 (19), 169 (13), 157 (14), 118 (5), 115 (8), 92 (23), 91 (51), 86 (10), 84 (12), 72 (12), 65 (7), 58 (100). Anal. ber. für C₁₈H₂₇N₃O₃ (333,44): C 64,84, H 8,16, N 12,60; gef.: C 65,14, H 8,33, N 12,71.

3.5. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionsäure (PhCH₂CO-Aib-Aib, **18**). Die Hydrolyse von 1,5 g (4,50 mmol) **17** in Analogie zu 2.1 ergab nach Umkristallisation aus H₂O/EtOH 1,28 g (93%) **18** vom Schmp. 198,5–200°. IR: 3365m, 3310s, 2990m, 2940w, 1715s, 1662s, 1635s, 1512s, 1388w, 1225w, 1168m, 730w, 698w. ¹H-NMR ((D)₆DMSO): 8,03 (br. s, 1 NH); 7,35–7,1 (s, 5 arom. H, 1 NH); 3,43 (s, PhCH₂); 1,33, 1,24 (2s, 2 (CH₃)₂C). MS: 306 (< 1, M⁺), 177 (8), 176 (23), 92 (6), 91 (18), 58 (100). Anal. ber. für C₁₆H₂₂H₂O₄ (306,37): C 63,73, H 7,24, N 9,14; gef.: C 63,87, H 7,05, N 9,41.

3.6. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionsäure-methylester (PhCH₂CO-Aib-Aib-OMe, **20**). Durch eine Lsg. von 1,5 g (4,50 mmol) **17** in 30 ml MeOH wurde analog zu 2.6 während 1 min HCl-Gas geleitet. Umkristallisation aus Et₂O lieferte 1,34 g (93%) **20** vom Schmp. 142–144°. IR: 3398m, 3310m, 3030w, 2990w, 2945w, 1730s, 1668s, 1660s, 1530m, 1470w, 1390w, 1190w, 1155m, 730w, 697w. ¹H-NMR: 7,30 (s, 5 arom. H); 7,10, 5,97 (2 br. s, 2 NH); 3,71 (s, CH₃O); 3,53 (s, PhCH₂); 3,50, 3,48 (2s, 2 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR ((D)₆DMSO): 174,5, 173,5, 169,9 (3s, 2 Amid-CO, 1 Ester-CO); 136,5, 129,0, 128,2, 126,3 (6 arom. C); 55,8, 55,0 (2s, 2 (CH₃)₂C); 51,7 (q, CH₃O); 42,5 (t, PhCH₂); 24,7, 24,6 (2q, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 177 (12), 176 (23), 91 (21), 65 (5), 58 (100), 41 (6). Anal. ber. für C₁₇H₂₄N₂O₄ (320,40): C 63,70, H 7,55, N 8,74; gef.: C 64,02, H 7,32, N 8,70.

3.7. N,N,2-Trimethyl-2-{2-methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamido}propionamid (PhCH₂CO-Aib-Aib-Aib-NMe₂, **19**). Analog zu 3.1 wurden 550 mg (1,80 mmol) **18** und 202 mg (1,80 mmol) **1** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CH₃CN/Et₂O wurden 663 mg (88%) **19** vom Schmp. 229,5–230° erhalten.

IR: 3280s, 3060w, 2980w, 2930w, 1688s, 1655s, 1550s, 1520m, 1500m, 1450w, 1380m, 1360m, 1206w, 1168w, 1115w, 718w, 698m. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6DMSO)): 8,40 (br. s, 1 NH); 7,55–7,15 (m, 5 arom. H, 1 NH); 6,80 (br. s, 1 NH); 3,57 (s, PhCH_2); 2,87 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,40, 1,27, 1,20 (3s, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: M^{+} nicht sichtbar, 346 (11), 289 (32), 204 (23), 177 (24), 176 (81), 169 (10), 155 (16), 127 (13), 92 (17), 91 (58), 84 (15), 69 (10), 59 (22), 58 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ (418,54): C 63,13, H 8,19, N 13,39; gef.: C 63,21, H 8,32, N 13,66.

3.8. 2-Methyl-2-[2-methyl-2-(2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido)propionamido]propionsäure-methylester ($\text{PhCH}_2\text{CO-Aib-Aib-OMe}$, **21**). Analog zu 2.6 wurden 250 mg (0,6 mmol) **19** in 5 ml MeOH umgesetzt und das Produkt aus $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ umkristallisiert: 233 mg (96%) **21** vom Schmp. 152–152,5°. IR: 3395m, 3355m, 3325s, 2982w, 2940w, 1724s, 1685s, 1650s, 1530m, 1460w, 1440w, 1385m, 1310m, 1275w, 1222w, 1200m, 1168s, 730m, 700w. $^1\text{H-NMR}$: 7,32 (s, 5 arom. H); 7,20 (br. s, 1 NH); 6,15 (br. s, 2 NH); 3,69 (s, CH_3O); 3,55 (s, PhCH_2); 1,47, 1,44, 1,36 (s, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,4, 173,7, 172,9, 172,2 (4s, 3 Amid-CO, 1 Ester-CO); 135,4, 129,1, 128,9, 127,2 (6 arom. C); 57,0, 56,3, 55,8 (3s, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 52,0 (q, CH_3O); 43,5 (t, PhCH_2); 25,2, 25,0, 24,8 (3q, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: M^{+} nicht sichtbar, 289 (5), 262 (6), 261 (17), 204 (14), 177 (14), 176 (33), 118 (6), 91 (33), 84 (8), 69 (6), 59 (18), 58 (100), 42 (16). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ (405,50): C 62,20, H 7,71, N 10,36; gef.: C 62,46, H 7,47, N 10,32.

3.9. N-Isopropyl-2-methyl-2-[2-methyl-2-(2-phenylacetamido)propionamido]propionamid ($\text{PhCH}_2\text{CO-Aib-Aib-NH(i-Pr)}$, **22**). Ein Gemisch von 500 mg (1,63 mmol) **18**, 403 mg (1,95 mmol) DCC und 145 mg (2,5 mmol) $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$ wurde in 15 ml CH_2Cl_2 4 h bei RT. gerührt, der gebildete Harnstoff abfiltriert und das Filtrat 2× mit je 20 ml 2N HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt. Nach Umkristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ wurden 480 mg (84,5%) **22** vom Schmp. 156,5–160° erhalten. IR: 3435w, 3325m, 3270m, 3065w, 2990w, 2930w, 1696s, 1665m, 1640s, 1543m, 1530m, 1496m, 1380m, 1195w, 740w, 705w. $^1\text{H-NMR}$: 7,32 (s, 5 arom. H); 6,75 (br. d, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$); 6,15, 6,03 (2 br. s, 2 NH); 3,98 (sept., $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$); 3,53 (s, PhCH_2); 1,43, 1,33 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,10 (d, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$). MS: 348 (1), 347 (< 1, M^{+}), 262 (11), 261 (28), 204 (25), 177 (23), 176 (59), 129 (12), 127 (21), 92 (19), 91 (94), 86 (7), 84 (15), 70 (13), 69 (10), 65 (17), 60 (43), 59 (30), 58 (100), 57 (10), 42 (42). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (347,46): C 65,68, H 8,41, N 12,09; gef.: C 65,41, H 8,43, N 12,38.

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

3.10. 2-{2-[2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido}-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-Aib-NMe₂, **23**). In Analogie zu 2.1 wurden 1,40 g (4,01 mmol) **9a** hydrolysiert: 1,24 g (96%) 2-[2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (Z-Aib-Aib, **27**) vom Schmp. 158,5–160,5°. IR: 3430m, 3300s, 1720s, 1705s, 1652s, 1530s, 1255s, 1230m, 1080s, 745m, 695m. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, (D_6DMSO)): 7,46 (br. s, 1 NH); 7,36 (s, 5 arom. H); 7,26 (br. s, 1 NH); 5,02 (s, Urethan-NH, PhCH_2); 1,33 (2s, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 322 (< 1, M^{+}), 192 (26), 169 (5), 148 (25), 108 (6), 107 (6), 102 (7), 92 (10), 91 (100), 79 (7), 65 (5), 58 (31), 42 (8). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (322,37): C 59,61, H 6,88, N 8,69; gef.: C 59,88, H 6,99, N 8,91.

Analog zu 3.1 wurden 800 mg (2,49 mmol) **27** und 278 mg (2,49 mmol) **1** in 20 ml CH_3CN umgesetzt. Kristallisation aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ lieferte 1,0 g (93%) **23** vom Schmp. 171,5–172,5°. IR: 3275s, 3060w, 2980w, 2930w, 1705s, 1680s, 1660s, 1620s, 1540s, 1520m, 1450w, 1382m, 1360m, 1270m, 1095m, 735m. $^1\text{H-NMR}$: 7,33 (s, 5 arom. H, 1 NH); 6,33 (br. s, 1 NH); 5,43 (br. s, Urethan-NH); 5,08 (s, PhCH_2); 2,98 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,47, 1,40 (2s, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: M^{+} nicht sichtbar, 305 (7), 169 (8), 157 (7), 155 (7), 148 (9), 92 (5), 91 (57), 58 (100), 42 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ (434,54): C 60,81, H 7,89, N 12,89; gef.: C 61,12, H 7,89, N 13,04.

3.11. 2-{2-[2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (Z-Aib-Aib-Aib-Aib-NMe₂, **24**). Analog zu 2.1 wurden 1,4 g (3,2 mmol) **23** hydrolysiert: 1,2 g (92%) 2-{2-[2-(Benzylloxycarboxamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido}-2-methylpropionsäure (Z-Aib-Aib-Aib) vom Schmp. 195–195,5°. IR: 3420m, 3360s, 3290m, 3040w, 2990m, 1735s, 1710s, 1680s, 1645s, 1510s, 1450m, 1385m, 1310s, 1260s, 1220m, 1170m, 1090s, 745m, 700w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, (D_6DMSO)): 7,60 (br. s, 2 NH); 7,45–7,3 (m, 5 arom. H, Urethan-NH); 5,06 (s, PhCH_2); 1,29 (s, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: M^{+} nicht sichtbar, 277 (7), 192 (7), 169 (15), 148 (15), 127 (7), 108 (8), 107 (7), 92 (7), 91 (83), 84 (8), 79 (9), 77 (5), 59 (5), 58 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ (407,47): C 58,96, H 7,13, N 10,31; gef.: C 58,82, H 7,10, N 10,57.

Analog zu 3.1 wurden 1,0 g (2,45 mmol) Z-Aib-Aib-Aib und 0,28 g (2,5 mmol) **1** umgesetzt. Kristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ lieferte 1,18 g (93%) **24** vom Schmp. 220–221°. IR: 3300s, 3040w, 2980w, 2940w, 1700s, 1680s, 1655s, 1620s, 1530s, 1450w, 1380m, 1360w, 1270s, 1220w, 1170w, 1085m, 695w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, (D_6DMSO)): 8,18, 7,82, 7,45, (3 br. s, 3 NH); 7,36 (s, 5 arom. H); 7,14 (br. s, Urethan-NH); 5,08 (s, PhCH_2); 2,98 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,33, 1,25, 1,24 (3s, 4 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 519 (< 1, M^{+}), 277 (6), 169 (14), 148 (10), 108 (5), 107 (5), 92 (5), 91 (52), 84 (7), 79 (6), 58 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$ (519,64): C 60,10, H 7,95, N 13,48; gef.: C 60,29, H 7,93, N 13,78.

3.12. 2-{2-[2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido}-N,N,2-trimethylpropionamid (Aib-Aib-Aib-Aib-NMe₂, **25**). Eine Lsg. von 1 g (1,92 mmol) **24** in 20 ml abs. EtOH wurde mit

250 mg Pd/C und ca. 1 ml AcOH versetzt und 2 h im offenen Gefäss hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt und 3× mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Abdampfen des Lsgm. und Kristallisation aus Et₂O ergaben 660 mg (89%) **25** vom Schmp. 188–188,5°. IR: 3480*m*, 3380*m*, 3340*m*, 3320*s*, 2980*w*, 2940*w*, 1670*s*, 1660*s*, 1620*s*, 1540*s*, 1360*w*, 1220*w*, 1120*w*. ¹H-NMR: 8,20, 7,62, 6,32 (3 br. s, 3 NH); 3,02 (s, (CH₃)₂N); 1,75 (br. s, NH₂); 1,52, 1,47, 1,40, 1,35 (4s, 4 (CH₃)₂C). MS: *M*⁺ nicht sichtbar, 256 (9), 240 (5), 171 (10), 155 (6), 143 (5), 127 (5), 58 (100), 42 (5). Anal. ber. für C₁₈H₃₅N₅O₄ (385,51): C 56,08, H 9,15, N 18,17; gef.: C 55,89, H 9,28, N 17,93.

3.13. 2-{2-[2-(2-Amino-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido}-2-methylpropionsäure-methylester (Aib-Aib-Aib-Aib-OMe, **26**). Analog zu 2.6 wurden 400 mg (1,04 mmol) **25** in 10 ml MeOH mit HCl-Gas behandelt. Umkristallisation aus CHCl₃/Et₂O ergab 368 mg (95%) **26** vom Schmp. 141,5–142,5°. IR: 3410*m*, 3360*m*, 3300*m*, 2980*w*, 2940*w*, 1732*s*, 1690*s*, 1650*s*, 1540*m*, 1520*m*, 1385*w*, 1310*m*, 1275*w*, 1230*w*, 1155*m*. ¹H-NMR: 8,17, 7,47, 6,40 (3 br. s, 3 NH); 3,67 (s, CH₃O); 1,82 (br. s, NH₂); 1,50, 1,47, 1,43, 1,35 (4s, 4 (CH₃)₂C). MS: *M*⁺ nicht sichtbar, 272 (17), 256 (8), 228 (14), 187 (16), 171 (41), 155 (32), 143 (49), 127 (41), 118 (20), 84 (16), 58 (100), 42 (60).

LITERATURVERZEICHNIS

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