

Ausb. 420 mg (40% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Wasser (2:1) Schmp. 120–122°, $[\alpha]_D^{25}$: -49° ($c = 0.93$, Methanol).

$C_{32}H_{35}NO_9$ (577.6) Ber. C 66.54 H 6.11 N 2.43 Gef. C 66.29 H 6.20 N 2.56

N-[1-Desoxy-4,6-benzal-1-D-fructosyl]-L-glutaminsäure (Formel C): 100 mg $PdCl_2$ werden in 20 ccm absol. Methanol mit Wasserstoff reduziert. Dazu wird eine Lösung von 620 mg des vorstehenden *Dibenzylesters* in 40 ccm absol. Methanol gegeben und hydriert (Dauer ca. 50 Min.). Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit etwas Cellulose-Pulver versetzt und i. Vak. bei 30–40° eingengt. Das trockene Cellulose-Pulver wird auf eine Cellulose-Säule gegeben und mit Butanol/Äthanol/Wasser (4:1:5) entwickelt. Man verwendet die obere Phase des Zweiphasen-Gemisches. Nach Austesten der Fraktionen werden die *N*-[1-Desoxy-4,6-benzal-1-D-fructosyl]-L-glutaminsäure enthaltenden i. Vak. bis auf etwa 10 ccm eingengt. Dabei tritt Kristallisation ein. Nach 2stdg. Aufbewahren im Kühlschrank wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die Substanz ist analysenrein. Schmp. 157–158°, $[\alpha]_D^{25}$: -74.5° ($c = 1$, Pyridin/Wasser 1:1).

$C_{18}H_{23}NO_9$ (397.4) Ber. C 54.40 H 5.83 N 3.53 Gef. C 55.53 H 6.02 N 3.64

STEFAN GOLDSCHMIDT und GEORGE ROSCULET

Peptidsynthesen, V¹⁾

Synthesen optisch aktiver Peptide

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 1. Juni 1960)

Synthesen von Di- und Tripeptiden nach der sogenannten „Phosphorazo-Methode“ unter Einsatz optisch aktiver Aminosäuren werden beschrieben. Racemisierungen wurden nicht festgestellt.

Die Brauchbarkeit einer Methode zur Knüpfung der Peptidbindung ist erheblich davon abhängig, ob sich bei Einsatz optisch aktiver Aminosäuren oder Peptide Racemisierungserscheinungen völlig oder zumindest weitgehend vermeiden lassen. Wir haben daher die sogenannte Phosphorazo-Methode, die in unserem Laboratorium entwickelt wurde²⁾, auf die Synthese einer erheblichen Zahl von optisch aktiven Dipeptiden und Tripeptiden ausgedehnt. Dies erschien besonders deshalb wichtig, weil im Gegensatz zu unseren eigenen Erfahrungen gelegentlich Angaben über Racemisierungen bei Durchführung der Phosphorazo-Methode mitgeteilt wurden³⁾.

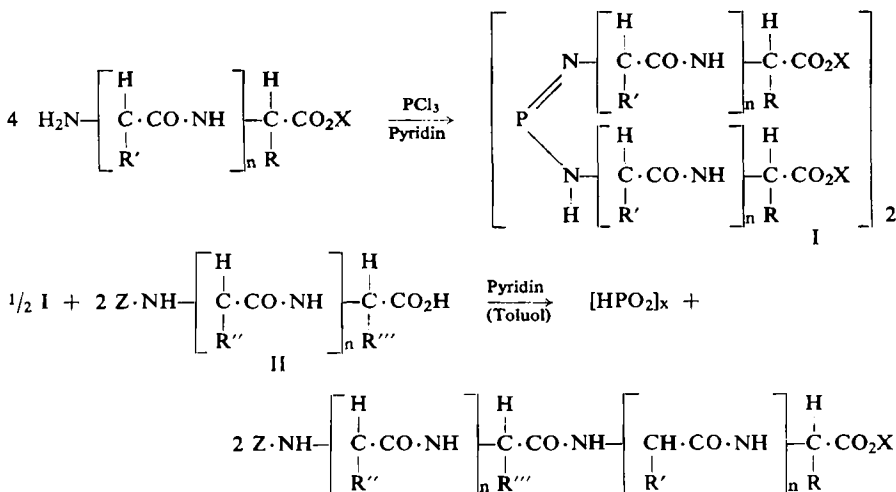
Die von uns angegebene Methode besteht darin, daß zunächst der freie Aminosäure- oder Peptidester bzw. dessen Hydrochlorid mit Phosphor(III)-chlorid in

¹⁾ IV. Mitteil.: ST. GOLDSCHMIDT und CHR. JUTZ, Chem. Ber. **89**, 518 [1956].

²⁾ ST. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953]; ST. GOLDSCHMIDT und CHR. JUTZ, Chem. Ber. **86**, 1116 [1953] u. l. c.⁵⁾.

³⁾ Z. B. a) bei Darst. v. L-Leu-Gly durch G. T. YOUNG (Privatmitteilung v. 24. 9. 1955); b) W. GRASSMANN, E. WÜNSCH und H. RIEDEL, Chem. Ber. **91**, 455 [1958].

Pyridin zur dimeren Phosphorazo-Verbindung I umgesetzt wird, die dann ohne Isolierung mit einer Acylaminosäure oder einem Acylpeptid II den Acylpeptidester liefert. Die Ausbeuten sind im allgemeinen ausgezeichnet, vorausgesetzt, daß man unter peinlichem Ausschluß von Feuchtigkeit arbeitet.



Z = CO₂CH₂C₆H₅ X = CH₃, C₂H₅, C₆H₅CH₂

A. Synthese von Dipeptiden: I und II: n = 0

B. Synthese von Tripeptiden: a) I: n = 1, II: n = 0 b) I: n = 0 II: n = 1

Bei unseren Synthesen haben wir als Schutzgruppe am Stickstoff durchweg den Carbobenzoyrest (Z = CO₂CH₂C₆H₅) verwendet, als Ester kam meist der Methyl- oder Äthyl-, zuweilen auch der Benzylester zum Einsatz, von denen der letztgenannte den Vorteil besitzt, daß die Estergruppe sich in einem Schritt durch Abhydrierung zugleich mit der Carbobenzoygruppe entfernen läßt.

DIPEPTIDE

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen finden sich in Tab. 1. Man ersieht daraus, daß die gefundene Drehung durchweg mit den Angaben der Literatur innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmt. Bemerkenswert ist, daß auch L-Leucyl-glycin im Gegensatz zu den Erfahrungen von G. T. YOUNG^{3a)} den richtigen Drehwert besitzt. Da dieser Autor den Acetylrest als Schutzgruppe des Stickstoffs verwendet hat, ist die Racemisierung wohl auf dessen Einsatz, nicht aber auf die Anwendung der Phosphorazo-Methode an sich zurückzuführen.

TRIPEPTIDE

Für die Synthese von Tripeptiden standen zwei Wege zur Verfügung, d. h. Reaktion einer Z-Aminosäure mit einem PA^{*)}-Dipeptidester (a) oder Umsetzung eines Z-Peptids mit einem PA-Aminosäureester (b). Da GRASSMANN und Mitarbeiter^{3b)} bei

^{*)} Folgende Abkürzungen werden in der vorliegenden Arbeit gebraucht: Z = Carbobenzoy - C₆H₅CH₂OCO-, Bz = Benzyl, Ae = Äthyl, Me = Methyl, PA = Phosphorazo.

Tab. I. Dipeptide *)

Dipeptide bzw. -Salz	Dargestellt aus:	Optische Aktivität $[\alpha]_D^{25}$	
		gemessen	Lit.
1 Glycyl-L-leucin	Z-Gly-OH	20° : -36.0°	20° : -36.3° 4)
2 L-Leucyl-glycin	Z-L-Leu-OH	20° : -89.8°	20° : $-90.1 \pm 0.5^\circ$ 5)
3 Glycyl-L-tyrosin	Z-Gly-OH	20° : $+48.4^\circ$	20° : $+48.6^\circ$ 6)
4 L-Tyrosyl-glycin	Z-L-Tyr-OH	20° : $+82.9^\circ$	20° : $+82.6^\circ$ 7)
5 S-Bz-L-Cysteinyl-glycin	S-Bz-Z-L-Cys-OH	20° : $+26.7^\circ$	20° : $+27.0^\circ$ 8)
6 L-Lysyl-glycin · HCl	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	20° : $+40.6^\circ$	20° : $+40.7^\circ$ 9)
7 L-Lysyl-glycin · H ₂ SO ₄	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	22° : $+31.25^\circ$	20° : $+30.0^\circ$ 10)
8 α -Glycyl-L-lysin · HCl	Z-Gly-OH	20° : -12.7°	20° : $-13.0 \pm 2^\circ$ 11)
9 L-Lysyl-L-alanin · HCl	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	21° : $+2.5^\circ$	24° : $+2.7^\circ$ 9)
10 L-Lysyl-D-alanin · HCl	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	20° : $+80.2^\circ$	24° : $+80.4^\circ$ 9)
11 α -L-Alanyl-L-lysin · HCl	Z-L-Ala-OH	21° : -7.75°	24° : -7.4° 9)
12 α -D-Alanyl-L-lysin · HCl	Z-D-Ala-OH	20° : -31.2°	24° : -30.4° 9)
13 L-Lysyl-L-tyrosin · CH ₃ CO ₂ H	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	21° : $+16.9^\circ$	15° : $+17.0 \pm 0.4^\circ$ 12)
14 L-Lysyl-L-asparaginsäure	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	21° : $+23.25^\circ$	23° : $+23.0^\circ$ 10)
15 L-Lysyl-L-lysin · 3HCl	α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH	21° : $+8.2^\circ$	24° : $+8.2^\circ$ 9)
16 L-Ornithyl-L-leucin · HCl	α -Z- δ -Z-L-Orn-OH	20° : $+2.3^\circ$	19° : $+2.0^\circ$ 13)
17 α -L-Valyl-L-ornithin · HCl	Z-L-Val-OH	20° : $+18.6^\circ$	19° : $+18.0^\circ$ 13)

*) Abkürzungen nach E. BRAND und J. T. EDSALL, Ann. Rev. Biochem. 16, 223 [1947]. **) Hochgestellte Ziffern vor dem Doppelpunkt zeigen die Temperatur der Messung in Celsiusgraden.

4) J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry 198, 507 [1952]. 5) W. GRASSMANN und E. WÜNSCH, Chem. Ber. 91, 449 [1958].

6) G. BREITSCHNEIDER und H. BIEMANN, Mh. Chem. 81, 647 [1950]. 7) J. L. BAILEY, J. chem. Soc. [London] 1950, 3461.

8) B. HEGEDUS, Helv. chim. Acta 31, 745 [1948]. 9) E. BRAND und F. ERLANGER, J. Amer. chem. Soc. 73, 4026 [1951].

10) M. BERGMANN und Mitarbb., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 224, 26 [1934].

11) G. AMIARD und L. VELLUZ, Bull. Soc. chim. France (5) 22, 191 [1955]; 24, 1133 [1957].

12) M. BRENNER und C. H. BURCKHARDT, Helv. chim. Acta 34, 1070 [1951]. 13) R. L. SYNGE, Biochem. J. 42, 99 [1948].

Tab. 2. Tripeptide*)

	Tripeptide bzw. -Salz	Dargestellt aus:	Optische Aktivität $[\alpha]_D^{**}$ gemessen Lit.	
18	L-Lysyl-L-lysyl-L-lysin · 3HCl	α -Z- ϵ -Z-L-Lys- ϵ -Z-L-Lys-OH + ϵ -Z-L-Lys-OMe · HCl	$\frac{23}{D}$: - 2.2°	$\frac{24}{D}$: - 2.2° 14)
19	L-Lysyl-glycyl-glycin · HCl	a) α -Z- ϵ -Z-L-Lys-OH + Gly-Gly-OAc · HCl	$\frac{23}{D}$: + 44.2°	$\frac{25}{D}$: + 43.9°
		b) α -Z- ϵ -Z-L-Lys-Gly-OH + Gly-OAc · HCl	$\frac{23}{D}$: + 43.9°	
20	Glycyl-L-lysyl-glycin · HCl	Z-Gly- ϵ -Z-L-Lys-OH + Gly-OBz · HCl	$\frac{21}{D}$: - 31.7°	$\frac{25}{D}$: - 32.1° 14)
21	Glycyl-glycyl-L-lysin · HCl	Z-Gly-Gly-OH + ϵ -Z-L-Lys-OMe · HCl	$\frac{21}{D}$: - 12.1°	
22	L-Ornithyl-glycyl-glycin · HCl	α -Z- δ -Z-L-L-Orn-OH + Gly-Gly-OAc · HCl	$\frac{21}{D}$: + 25.9°	$\frac{20}{D}$: + 57.72° 15)
23	Glycyl-glycin-L-ornithin · HCl	Z-Gly-Gly-OH + δ -Z-L-Orn-OMe · HCl	$\frac{21}{D}$: - 8.8°	
24	L-Leucyl-glycyl-glycin	a) Z-L-Leu-Gly-OH + Gly-OAc · HCl	$\frac{21}{D}$: + 57.5°	$\frac{20}{D}$: + 57.72° 15)
		b) Z-L-Leu-OH + Gly-Gly-OAc · HCl	$\frac{21}{D}$: + 56.9°	

*) Abkürzungen nach E. BRAND und J. T. EDSALL, Ann. Rev. Biochem. 16, 223 [1947].
in Celsiusgraden.

**) Hochgestellte Ziffern vor dem Doppelpunkt zeigen die Temperatur der Messung

14) E. BRAND und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 73, 4027 [1951].

15) H. SCHOTT und Mitarbb., J. org. Chemistry 12, 490 [1947].

der Synthese von *Glycyl-L-phenylalanyl-L-alanin* aus *Z*-Peptid und PA-Aminosäure-ester eine teilweise Racemisierung beobachtet haben, haben wir den Aufbau verschiedener Peptide auf beiden genannten Wegen (a und b) vorgenommen. Unterschiede in der optischen Aktivität ließen sich in unseren Versuchen nicht feststellen (s. Tab. 2). Wir haben weiterhin bei einigen Lysin-peptiden das erhaltene Tripeptid hydrolysiert und die Drehung des Hydrolysats gemessen (Tab. 2, Nr. 18, 19a, 19b und 20). Sie entsprach nach Umrechnung der des eingesetzten *L*-Lysins.

Man kann daher aus den Ergebnissen von GRASSMANN und Mitarbeitern keinesfalls folgern, daß die Umsetzung eines PA-Aminosäureesters mit einem *Z*-Dipeptid stets unter Teil-Racemisierung verläuft. Prinzipiell ist es wohl so, daß bei vielseitiger Anwendung irgend einer Methode zur Herstellung von optisch-aktiven Peptiden gelegentlich eine Teil-Racemisierung beobachtet wird, ohne daß daraus allgemeine Schlußfolgerungen auf die Anwendbarkeit der Methode abgeleitet werden können.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Peptide

A. *Z*-Peptidester: Die auf -10° abgekühlte Lösung von 0.01 Mol Aminosäure- bzw. Peptidester-hydrochlorid in 50 ccm absol. trockenem Pyridin wird unter Rühren tropfenweise mit 0.005 Mol (0.44 ccm) PCl_3 in 10 ccm Pyridin versetzt und 15 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man fügt dann 0.01 Mol *Z*-Aminosäure bzw. *Z*-Peptid zu und erhitzt 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad (sorgfältiger Feuchtigkeitsausschluß bei allen Umsetzungen). Nach dem Erkalten wird die meist gelblich-rötliche Lösung durch Abgießen bzw. Abfiltrieren von ausgeschiedener $(\text{HPO}_2)_x$ getrennt und das Pyridin i. Vak. weitgehend abdestilliert. Den Rückstand extrahiert man nach Zugabe von etwas Wasser dreimal mit Essigester — falls nötig unter schwachem Erwärmen — und schüttelt die vereinigten Esterextrakte mit 2 *n* HCl, Wasser und mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung aus, bis eine Probe des Natriumcarbonat-extrakts beim Ansäuern klar bleibt. Dann wäscht man den Essigester nochmals mit Wasser, trocknet ihn über Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Den Rückstand kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittelpaar um. Falls er ölig anfällt und nicht zur Kristallisation zu bringen ist, wird er ohne Reinigung weiter verarbeitet (Tab. 3).

B. *Z*-Peptide: 0.01 Mol *Z*-Peptidester in etwa 25 ccm Aceton bzw. anderen Lösungsmitteln werden mit 10 ccm *n* NaOH unter Rühren tropfenweise versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Dann neutralisiert man das Gemisch mit einigen Tropfen Essigsäure und verdampft i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, mit 2 *n* HCl kongosauer gemacht und über Nacht stehengelassen. Eventuell ausgefallene Kristalle nebst Lösung schüttelt man mit Essigester aus, wäscht diesen säurefrei und verdampft nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. zur Trockne. Den Rückstand kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittelpaar, z. B. Essigester/Petroläther um (Tab. 4).

C. *Peptide*: 0.005 Mol *Z*-Peptid in 50 ccm etwa 70-proz. Methanol werden nach Zugabe von einigen Tropfen Eisessig und 200 mg 5-proz. Palladium/Tierkohle mit durchperlegendem Wasserstoffstrom hydriert, bis die Abgabe von CO_2 beendet ist. Dann saugt man den Katalysator ab, wäscht ihn mit Wasser und verdampft das Filtrat i. Vak. zur Trockne. Soweit im folgenden nicht anders vermerkt, wird der Rückstand in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und mit absol. Alkohol versetzt (Tab. 5).

Tab. 3. Z-Peptidester

Z-Peptidester		Schmp.	Lösgsm. 16)	Ausb. % d. Th.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.	N	Gef.
Zu Text A:								
1	Z-Gly-L-Leu-OAc	ölíg	—	89	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ (350.4)	7.99		7.85
2	Z-L-Leu-Gly-OAc	104–105°	EE/PÄ	85	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ (350.4)	7.99		8.10
3	Z-Gly-L-Tyr-OAc	126–127°	EE/PÄ	73	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₆ (400.4)	7.00		7.05
4	N-Z-L-Tyr-Gly-OAc	169–170°	EE/PÄ	71	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₆ (400.4)	7.00		7.10
5	S-Bz-Z-L-Cys-Gly-OAc	98–99°	Dxn/PÄ ¹⁷⁾	88	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₅ S (430.5)	6.51		6.45
6	α-Z-e-Z-L-Lys-Gly-OAc	90°	EE/PÄ	82	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₇ (499.6)	8.40		8.40
7	α-Z-e-Z-L-Lys-Gly-OBz	125°	EE/PÄ	79	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₇ (561.6)	7.47		7.40
8	Z-Gly-e-Z-L-Lys-OMe	97–98°	EE/PÄ	86	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₇ (485.5)	8.70		8.60
9	α-Z-e-Z-L-Lys-L-Ala-OAc	119°	EE/PÄ	81	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ (513.6)	8.20		8.10
10	α-Z-e-Z-L-Lys-D-Ala-OAc	131–132°	EE/PÄ	81	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ (513.6)	8.20		8.20
11	Z-L-Ala-e-Z-L-Lys-OMe	90°	EE/PÄ	79	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₇ (499.6)	8.40		8.32
12	Z-D-Ala-e-Z-L-Lys-OMe	130°	EE/PÄ	77	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₇ (499.6)	8.40		8.50
13	α-Z-e-Z-L-Lys-L-Tyr-OMe	132–133°	EE/PÄ	74	C ₃₂ H ₃₇ N ₃ O ₈ (591.6)	7.10		7.00
14	α-Z-e-Z-L-Lys-L-Asp-OAc	142–143°	Al	71	C ₃₀ H ₃₀ N ₃ O ₉ (585.3)	7.18		7.25
15	α-Z-e-Z-L-Lys-e-Z-L-Lys-OMe	122–123°	EE/PÄ	76	C ₃₇ H ₄₆ N ₄ O ₉ (690.8)	8.10		8.00
16	α-Z-δ-Z-L-Orn-L-Leu-OMe	84–85°	EE/PÄ	81	C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₇ (527.6)	7.96		7.85
17	Z-L-Val-δ-Z-L-Orn-OMe	156°	EE/PÄ	78	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ (512.5)	8.20		8.09
18	α-Z-e-Z-L-Lys-e-Z-L-Lys-e-Z-L-Lys-OMe	144–145°	95% Al	71	C ₅₁ H ₆₄ N ₆ O ₁₂ (953.1)	8.80		8.70
19	α-Z-e-Z-L-Lys-Gly-Gly-OAc ¹⁸⁾	a) 108–109° b) 108–109°	EE/PÄ	84	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₈ (556.6)	10.09		10.00
20	Z-Gly-e-Z-L-Lys-Gly-OBz (Pr ¹⁶⁾)	121–122°	EE/PÄ	82	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₈ (618.4)	9.10		9.00
21	Z-Gly-Gly-e-Z-L-Lys-OMe	96–97°	EE/PÄ	73	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₈ (542.6)	10.32		10.25
22	α-Z-δ-Z-L-Orn-Gly-Gly-OAc	92–93°	EE/PÄ	75	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₈ (542.6)	10.32		10.25
23	Z-Gly-Gly-δ-Z-L-Orn-OMe	117–118°	EE/PÄ	75	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₈ (528.5)	10.59		10.50
24	Z-L-Leu-Gly-Gly-OAc ¹⁸⁾	a) 105–106° b) 105–106°	EE/PÄ	76	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₆ (407.4)	10.30		10.20

16) Abkürzungen: Ä = Äther; Al = Äthanol; Chl = Chloroform; Dxn = Dioxan; EE = Essigester; Isop = Isopropylalkohol; Me = Methanol; W = Wasser; PÄ = Petroläther; Kristallformen, soweit nicht angegeben, Nadeln; Pr = Prismen; Bl = Blättchen.

17) Amorphes Rohprodukt in heißem Dioxan aufgenommen und nach Zufügen von Petroläther einige Tage im Eisschrank aufbewahrt.

18) Auf zwei verschiedenen Wegen a) bzw. b) hergestellt, vgl. Tab. 2.

Tab. 4. Z-Peptide

Z-Peptide	Schmp.	Lösgsm. ¹⁶⁾	Ausb. % d. Th.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.	N	Gef.
Zu Text B:							
1 Z-Gly-L-Leu-OH	104°	EE/PÄ	81	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ (322.4)	8.71		8.59
2 Z-L-Leu-Gly-OH (Pr) ¹⁶⁾	116–117°	EE/PÄ	85	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ (322.4)	8.71		8.65
3 Z-Gly-L-Tyr-OH (Pr) ¹⁶⁾	107°	EE/PÄ ¹⁹⁾	86	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ (372.4)	7.52		7.44
4 N-Z-L-Tyr-Gly-OH (BI) ¹⁶⁾	98–99°	Chl/A	89	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ (372.4)	7.52		7.40
5 S-Bz-Z-L-Cys-Gly-OH	94–96°	Dxn/PÄ	87	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ S ²⁰⁾ (402.5)	6.96		6.78
6 α-Z-ε-Z-L-Lys-Gly-OH	159–160°	EE/PÄ	91	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₇ (471.5)	8.90		8.86
7 ²¹⁾							
8 Z-Gly-ε-Z-L-Lys-OH	76–77°	EE/PÄ	90	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₇ (471.5)	8.90		8.80
9 α-Z-ε-Z-L-Lys-L-Ala-OH (Pr) ¹⁶⁾	150°	EE/PÄ	92	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₇ (485.5)	8.70		8.70
10 α-Z-ε-Z-L-Lys-D-Ala-OH	159°	EE/PÄ	92	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₇ (485.5)	8.70		8.60
11 Z-L-Ala-ε-Z-L-Lys-OH (Pr) ¹⁶⁾	135–136°	EE/PÄ	95	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₇ (485.5)	8.70		8.60
12 Z-D-Ala-ε-Z-L-Lys-OH	162°	EE/PÄ	92	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₇ (485.5)	8.70		8.70
13 α-Z-ε-Z-L-Lys-L-Tyr-OH	141–142°	EE/PÄ	86	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₈ (577.5)	7.28		7.20
14 α-Z-ε-Z-L-Lys-L-Asp-OH	ölig	—	92	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₉ (529.3)	7.93		7.80
15 α-Z-ε-Z-L-Lys-ε-Z-L-Lys-OH	147°	EE/PÄ	91	C ₃₆ H ₄₄ N ₄ O ₉ (676.8)	8.30		8.20
16 α-Z-δ-Z-L-Orn-L-Leu-OH	63–64°	EE/PÄ	85	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ (513.5)	8.18		8.10
17 Z-L-Val-δ-Z-L-Orn-OH	195°	EE/PÄ	92	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₇ (498.5)	8.40		8.30
18 α-Z-ε-Z-L-Lys-ε-Z-L-Lys-ε-Z-L-Lys-OH	ölig	EE/PÄ	81	C ₅₀ H ₆₇ N ₆ O ₁₂ (939.1)	8.94		8.85
19 α-Z-ε-Z-L-Lys-Gly-Gly-OH	a) 101–103° b) 22) 101–103°	EE/PÄ	81	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₈ (528.6)	10.60		10.45 10.50
20 ²¹⁾							
21 Z-Gly-Gly-ε-Z-L-Lys-OH	114–115°	EE/PÄ	81	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₈ (528.6)	10.60		10.50
22 α-Z-δ-Z-L-Orn-Gly-Gly-OH	125–126°	EE/PÄ	78	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₈ (514.5)	10.88		10.80
23 Z-Gly-Gly-δ-Z-L-Orn-OH	82–84°	EE/PÄ	85	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₈ (514.5)	10.88		10.82
24 Z-L-Leu-Gly-Gly-OH	a) 143° b) 23) 143°	EE/PÄ	82	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₆ (379.4)	11.07		11.00 10.95

¹⁹⁾ Der ölige Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und daraus mit 5-proz. Na-Hydrogencarbonatlösung extrahiert. Beim Ansäuern fiel das Produkt kristallin aus. ²⁰⁾ Ber. S. 7.96%, Gef. S. 7.90%.

²¹⁾ Die Benzylester, Tab. 3, Nr. 7 bzw. 20, werden durch katalytische Hydrierung gespalten, wobei gleichzeitig die Carboxenzy-Gruppe entfernt wird. Vgl. Tab. 5.

²²⁾ Darst. aus nach 19b) erhaltenem Z-Tripeptidester (s. Tab. 3). ²³⁾ Darst. aus nach 24b) erhaltenem Z-Tripeptidester (s. Tab. 3).

Tab. 5. Peptide

Peptide	Umkrr. aus 16)	Ausb. % d. Th.	[α] _D	spezifische Drehung r° Konz.	Drehung Lösgrm.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N		Cl	
							Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
Zu Text C:										
1 Gly-L-Leu-OH	W	92	-36.0	20	4	W	14.89	14.82	—	—
2 L-Leu-Gly-OH	W/Al	77	+89.8	21	2.4	W	14.89	14.85	—	—
3 Gly-L-Tyr-OH	W/Al	81	+48.4	21	2.5	W	11.76	11.64	—	—
4 L-Tyr-Gly-OH	W/Al	81	+82.9	20	5	W	11.76	11.65	—	—
5 S-Bz-L-Cys-Gly-OH ²⁴⁾	Al/Ä	75	+26.7	20	3.2	1 n NaOH	—	—	—	—
6 L-Lys-Gly-OH·HCl ²⁶⁾	W/Al	78	+40.6	22	2	0.5 n HCl	17.50	17.40	14.79	14.85
7 L-Lys-Gly-OH·H ₂ SO ₄ ²⁷⁾	W/Al	71	+31.3	22	2	W	13.90	13.80	—	—
8 α -Gly-L-Lys-OH·HCl	Me/Al/Ä	81	-12.7	21	5	0.5 n HCl	17.50	17.40	14.79	14.74
9 L-Lys-L-Ala-OH·HCl	Me/Al/Ä	79	+2.5	21	2	0.5 n HCl	11.00	10.90	13.98	13.90
10 L-Lys-D-Ala-OH·HCl	Me/Al	82	+80.2	23	2.1	1 n HCl	11.00	10.95	13.98	13.92
11 α -L-Ala-L-Lys-OH·HCl	Me/Al/Ä	79	-7.8	21	2	0.5 n HCl	11.00	10.90	13.98	13.90
12 α -D-Ala-L-Lys-OH·HCl	Me/Al/Ä	81	-31.2	21	2	0.5 n HCl	11.00	10.90	13.98	14.00
13 L-Lys-L-Tyr-OH·CH ₃ CO ₂ H	EE/Al	91	+16.9	21	5	W	11.38	11.30	—	—
14 L-Lys-L-Asp-OH	W/Al	86	+23.3	21	2	W	16.09	15.97	—	—
15 L-Lys-L-Lys-OH·3HCl ²⁹⁾	Me/Al/Ä	81	+8.2	21	2	0.5 n HCl	14.60	14.47	27.72	27.54
16 L-Orn-L-Leu-OH·HCl	W/Al	73	+2.3	21	5	W	14.95	14.81	12.63	12.55
17 L-Val-L-Orn-OH·HCl	W/Al	75	+18.6	20	2.55	1 n HCl	15.68	15.60	13.24	13.20
18 L-Lys-L-Lys-L-Lys-OH·3HCl ³⁰⁾	Me/Al	72	-2.2	22	5	0.5 n HCl	16.40	16.30	20.78	20.70
19 L-Lys-Gly-OH·HCl	a) Me/Al/Ä	71	+44.2	21	2	0.5 n HCl	18.90	18.80	11.94	11.85
	b) ³¹⁾ Me/Al/Ä	71	+43.9	21	2	0.5 n HCl	18.75	18.75	11.88	11.88
20 Gly-L-Lys-Gly-OH·HCl	Me/Al/Ä	72	-31.7	21	4.1	0.5 n HCl	18.90	18.75	11.94	11.90
21 Gly-Gly-L-Lys-OH·HCl	Me/Al/Ä	72	-12.1	21	5	0.5 n HCl	18.90	18.80	11.94	11.85
22 L-Orn-Gly-Gly-OH·HCl	Me/Al/Ä	73	+25.9	21	2	0.5 n HCl	19.80	19.65	12.54	12.50
23 Gly-Gly-L-Orn-OH·HCl	W/Al/Ä	71	-8.8	21	2.5	0.5 n HCl	19.80	19.70	12.54	12.45
24 L-Leu-Gly-Gly-OH	a) W/Isop	78	+57.5	21	5	W	17.13	17.22	—	—
	b) ³²⁾ W/Isop	78	+56.9	21	5	W	17.05	17.05	—	—

²⁴⁾ Die Carboxoxygruppe wurde mit 36-proz. Eisessig/HBr bei Raumtemperatur abgespalten. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wurde eingeeignet und das ausgefallene Peptid-hydrobromid mit Äther gewaschen und in Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit Aktivkohle gereinigt, mit konz. Ammoniak auf pH 6,5 gebracht, mit Äthanol/Äther versetzt und mehrere Tage bei 0° aufbewahrt. Das ausgefallene Peptid wurde abgesaugt. ²⁵⁾ Ber. S 11.94%, Gef. S 11.85%. ²⁶⁾ Z-Dipeptid: Abhydrierung in 70-proz. Methanol, jedoch unter Zugabe von 3 cem n HCl und einigen Tropfen Eisessig. ²⁷⁾ Z-Peptidester in 80-proz. Essigsäure und 2 n H₂SO₄ nach C. hydriert und aufgearbeitet. ²⁸⁾ Ber. S 10.92%, Gef. S 10.85%.

²⁹⁾ Prüfung auf Erhaltung der opt. Aktivität: Das Dipeptid wurde mit 6 n HCl 16 Stdn. auf 105° erhitzt und die spezif. Drehung des Hydrolysates bestimmt. [α]_D²⁵: +25.1° (c = 2), [α]_D²⁵ des Lysin·HCl: +25.3°. ³⁰⁾ Die Hydrolyse dieses Tripeptids entsprechend der des L-Lysyl-L-lysins gab den Drehwert von Lysin·HCl zu [α]_D²⁵: +25.1°. ³¹⁾ Darst. wie a), jedoch mit nach 19 b) erhaltenem Z-Tripeptid (s. Tab. 4).

³²⁾ Darst. wie a), jedoch mit nach 24 b) erhaltenem Z-Tripeptid (s. Tab. 4).