

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 9

S. 2765—3098

GISELA SCHREIBER, WOLFGANG SCHREIBER und WILLY LAUTSCH†

Über die Darstellung einiger substituierter Cyclohexapeptide *)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 14. Januar 1965)

Die Synthese einiger an der Phenolgruppe des Tyrosins durch 3.5-Dinitrobenzoyl-, 2.4-Dinitrophenyl- und *N*-Phthalyl-L-phenylalanyl-Gruppen substituierter Di-, Tri- und Cyclohexapeptide aus Glycin und L-Tyrosin sowie die Darstellung zweier Cyclohexapeptide aus Glycin und L-*p*-Nitrophenylalanin werden beschrieben.

Zur Bestimmung ihrer Rotationsdispersion¹⁻³⁾ wurden einige Cyclohexapeptide der allgemeinen Formel *cyclo*-(Glycyl-X₁-diglycyl-X₂-glycyl-) mit X_{1,2} = L-Phenylalanyl oder L-Tyrosyl, sowie die entsprechenden Di- und Tripeptidester Z-Glycyl-X-äthylester und Z-Glycyl-X-glycin-äthylester hergestellt, deren optisch aktive Aminosäure X durch NO₂-Gruppen oder NO₂-haltige Gruppierungen wie 3.5-Dinitrobenzoyl und 2.4-Dinitrophenyl oder durch optisch aktive Reste wie *N*-Phthalyl-L-phenylalanyl substituiert war.

Zum Vergleich wurden ferner die beiden isomeren Cyclooctadecandiole-(1.10) mit *N*-Phthalyl-L-phenylalanin verestert: die erhaltenen Diester enthalten wie die eben genannten Cyclohexapeptide ebenfalls 18 Ringatome. Ein weiterer, nicht näher charakterisierter 18-gliedriger Makrocyclus wurde durch Reduktion des *cyclo*-(Glycyl-L-phenylalanyl-glycyl-)₂¹⁾ mit LiAlH₄⁴⁾ erhalten.

*) Aus den Dissertationen GISELA SCHREIBER, Freie Univ. Berlin 1962, und WOLFGANG SCHREIBER, Freie Univ. Berlin 1964.

1) R. SHINGTE, Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960.

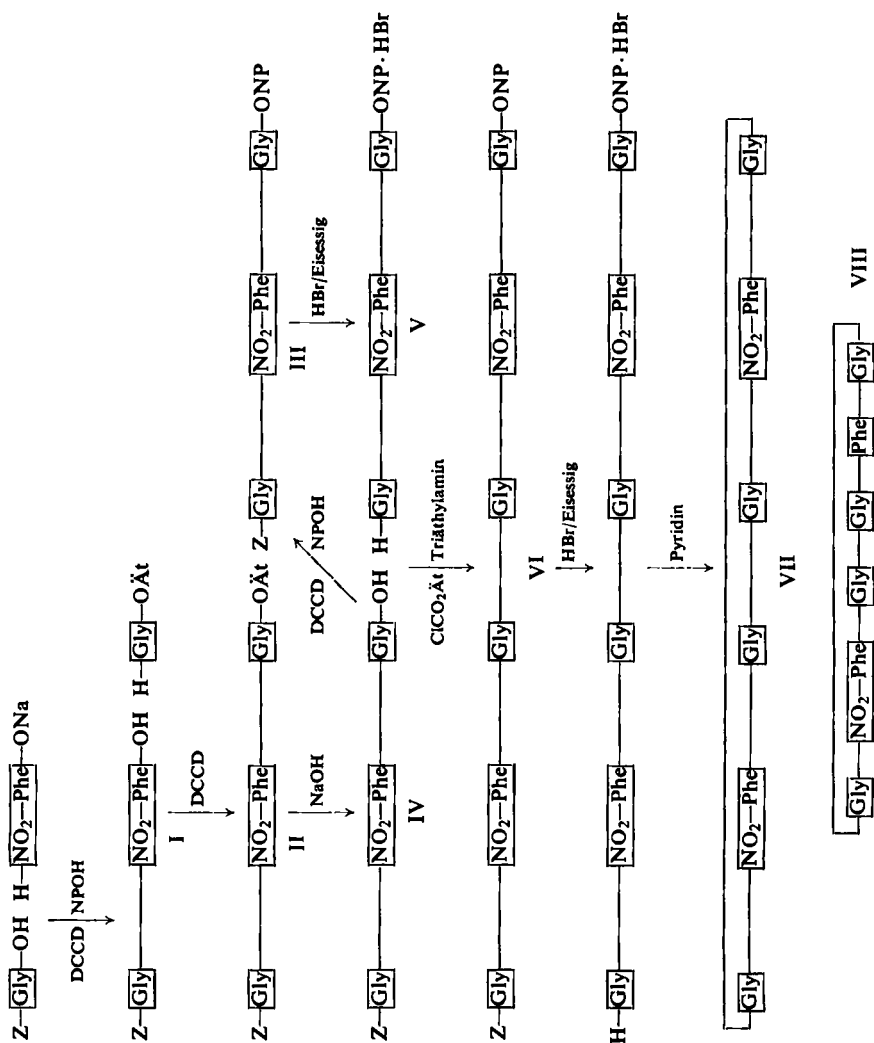
2) D. HEINICKE, Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960.

3) R. RAUHUT, Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960.

4) vgl. H. ZAHN und A. GLEISSNER, Angew. Chem. 72, 269 [1960].

SYNTHESEN

Die Darstellung des Cyclohexapeptides mit $X_{1,2} = L\text{-}p\text{-Nitrophenylalanyl}$ (VII) sowie des Cyclohexapeptides mit $X_1 = L\text{-Phenylalanyl}$ und $X_2 = L\text{-}p\text{-Nitrophenylalanyl}$ (VIII) erfolgte, ausgehend vom $L\text{-}p\text{-Nitrophenylalanin}$, in Anlehnung an die von R. SHINGTE durchgeführte Synthese des unsubstituierten *cyclo*-(Glycyl-*L*-phenyl-



alanyl-glycyl-)₂¹⁾. Ein merklicher Einfluß der *p*-ständigen Nitrogruppe auf die dabei angewandten Verseifungs-, Abspaltungs- und Kupplungsreaktionen war nicht zu beobachten: die Ausbeuten entsprechen den bei den entsprechenden *L*-Phenylalanin-

Derivaten erzielten Ergebnissen¹⁾. Nebestehendes Schema *) vermittelt einen Überblick über den Syntheseweg. (Analog wurde bei Verwendung von Glycyl-L-phenylalanyl-glycin-*p*-nitrophenylester-hydrobromid¹⁾ an Stelle von V das Cyclohexapeptid VIII gewonnen.)

Für die Darstellung der L-Tyrosin enthaltenden Cyclohexapeptid-Derivate wurde das von H. RAUHUT³⁾ für die Synthese des *cyclo*-(Glycyl-L-tyrosyl-glycyl)-₂ angegebene Schema abgewandelt: an Stelle von tritylierten Peptid-cyanmethylestern wurden Z-Peptidderivate benutzt (vgl. exper. Teil). Der dabei erhaltene Z-Glycyl-L-tyrosyl-glycin-äthylester zeigte andere als die für diese Verbindung von Th. POSTERNAK und S. GRAFL⁵⁾ angegebenen Eigenschaften. Da der von uns hergestellte Tripeptidester jedoch nach Abspaltung der Z-Gruppe mit Trityl-glycyl-L-tyrosyl-glycin-cyanmethylester zu einem Tritylhexapeptidester gekuppelt werden konnte, der sich als identisch mit dem nach H. RAUHUT³⁾ hergestellten Trityl-glycyl-L-tyrosyl-diglycyl-L-tyrosyl-glycin-äthylester erwies, kann an der Konstitution unseres Z-Tripeptidesters kein Zweifel bestehen.

Die Verknüpfung des Phenol-Sauerstoffs des *cyclo*-(Glycyl-L-tyrosyl-glycyl)-₂ mit 2.4-Dinitrophenol erfolgte glatt bei Anwendung der 2.4-Dinitrophenylierungsmethode von H. ZAHN und A. WÜRZ⁶⁾, die Veresterung der beiden Phenolgruppen des Cyclopeptides mit 3.5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin oder Dimethylformamid unter Zusatz von Pyridin oder Triäthylamin ergab dagegen auch unter schonenden Bedingungen stets rot gefärbte, unreine Produkte. Die Anwendung der Imidazolid-Methode⁷⁾ zur Darstellung von Estern brachte hier Abhilfe: das Bis-3.5-dinitrobenzoat des *cyclo*-(Glycyl-L-tyrosyl-glycyl)-₂ entstand mit dem nach den üblichen Verfahren hergestellten [3.5-Dinitro-benzoyl]-imidazol in 95-proz. Rohausbeute.

EIGENSCHAFTEN

Die IR-Spektren der erhaltenen substituierten Peptide stimmen mit der für sie angenommenen Konstitution überein, die cyclische Struktur von VII und VIII ergibt sich aus ihrer negativen Reaktion mit Ninhydrin und ihrer Unlöslichkeit in verd. Natronlauge. Die Verbindungen sind farblose Substanzen, deren Löslichkeit in allen Fällen geringer als die der unsubstituierten Peptide ist. Sie lassen sich aus ihren Lösungen in Dichloressigsäure mit Äther unverändert fällen (dünnschichtchromographischer Vergleich).

Sämtliche dargestellten Peptide und Peptidderivate zeigen in dichloressigsaurer Lösung eine IR-Bande bei 1.5 μ , die für die am Sauerstoff protonierte Peptidbindung charakteristisch ist⁸⁾.

*) Abkürzungen: Z = Benzyloxycarbonyl, NO₂-Phe = L-*p*-Nitrophenylalanyl, OÄt = Äthylester, ONP = *p*-Nitrophenylester, DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid, Gly = Glycyl, Phe = L-Phenylalanyl.

⁵⁾ Helv. chim. Acta **28**, 1258 [1945].

⁶⁾ s. Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 380, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

⁷⁾ H. A. STAAB und A. MANN SCHRECK, Chem. Ber. **95**, 1284 [1962].

⁸⁾ S. HANLON, S. F. RUSSO und I. M. KLOTZ, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2024 [1963].

Eine Unterscheidung verschiedener Konformationen der Verbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln an Hand der Rotationsdispersionsdaten gelang nicht.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Gewährung einer Studienbeihilfe gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, die Ausbeuten beziehen sich auf umkristallisierte Substanzen. Die spezif. Drehwerte wurden im lichtelektrischen Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer ermittelt. Die Entwicklung der substituierten Tyrosinpeptide bei ihrer dünn-schicht-chromatographischen Prüfung erfolgte nach Verseifen durch Aufsprühen von *n* NaOH mit diazotierter Sulfanilsäure, die Phenylalaninverbindungen wurden mit dem Hypochlorit-Sprühreagenz von C. G. GREIG und D. M. LEABACK⁹⁾ nachgewiesen. Unter „üblicher Aufarbeitung“ wird im folgenden Ausschütteln der Lösungen mit *n* HCl, gesätt. NaHCO₃- und NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. verstanden.

A. Unsubstituierte *L*-Tyrosin-Peptide

N-Z-Glycyl-*L*-tyrosyl-glycin-äthylester

a) nach TH. POSTERNAK und S. GRAFL⁵⁾ aus *N*-Z-Glycyl-*L*-tyrosin-hydrazid (Schmp. 203.5–204°) und dest. Glycin-äthylester. Die bei der üblichen Aufarbeitung erhaltene Essigesterlösung wird über eine Säule aus neutralem Al₂O₃ (Aktivität 1) filtriert. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 112–113°, Ausb. 70% d. Th.

b) 4.3 g *N*-Z-Glycyl-*L*-tyrosin und 2.4 g Dicyclohexylcarbodiimid werden in 60 ccm Methylenchlorid und 30 ccm Tetrahydrofuran bei 0° mit 2 g dest. Glycin-äthylester versetzt. Nach 24stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur werden 2 ccm Eisessig zugesetzt, filtriert, eingengt, in Essigester aufgenommen und wie unter a) aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 115–116°, $[\alpha]_D^{25}$: –7.0° (*c* = 2, in Äthanol). *R*_F 0.65 (Methylenchlorid/Äthanol (9:1)), Ausb. 4.5 g (85% d. Th.).

C₂₃H₂₇N₃O₇ (457.5) Ber. C 60.39 H 5.95 N 9.18 Gef. C 60.37 H 6.43 N 9.20

Glycyl-*L*-tyrosyl-glycin-äthylester-hydrobromid: 12.0 g des vorstehenden Tripeptidesters werden in 40 ccm absol. Eisessig mit 30 ccm 3–4 *n* HBr in Eisessig versetzt und 3 Stdn. aufbewahrt. Der nach Einengen der Lösung i. Vak. hinterbleibende Rückstand wird mit absol. Äther digeriert. Das erhaltene hygroskopische Pulver sintert bei 120–125°. *R*_F 0.59 (n-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1), auf Papier).

C₁₅H₂₂N₃O₅[Br] (404.3) Ber. Br 19.76 N 10.39 Gef. Br 19.55 N 9.93

N-Trityl-glycyl-*L*-tyrosin-äthylester: 31.4 g *N*-Trityl-glycin³⁾ werden in 0.9 l absol. Essigester mit 15.2 ccm Triäthylamin versetzt und unter Eis-Kochsalz-Kühlung 10.5 ccm Chlorameisensäure-äthylester, verdünnt mit 20 ccm Essigester, unter Rühren eingetropft. Nach weiteren 10 Min. wird eine auf 3° gekühlte Lösung von 24 g *L*-Tyrosin-äthylester in 0.5 l absol. Essigester hinzugesetzt, 1 Stde. bei 0° und 20 Stdn. bei 20° gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Äthanol Schmp. 157–158° (Lit.³⁾: 158°). $[\alpha]_D^{25}$: +25° (*c* = 2, THF), Ausb. 36 g (71% d. Th.).

N-Trityl-glycyl-*L*-tyrosyl-diglycyl-*L*-tyrosyl-glycin-äthylester: Eine Lösung von 20.5 g *N*-Trityl-glycyl-*L*-tyrosyl-glycin³⁾ in 120 ccm absol. Äthanol wird bei 0° mit 8.0 g Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ccm absol. Äthanol und einer 1/4 Stde. aufbewahrten Lösung von 21.6 g Glycyl-*L*-tyrosyl-glycin-äthylester-hydrobromid und 7.4 ccm Triäthylamin in 0.3 l absol. Ätha-

⁹⁾ Nature [London] **188**, 310 [1960].

nol versetzt. Nach 1stdg. Stehenlassen bei 0° und 20stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur werden 0.1 ccm Eisessig hinzugefügt, die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung filtriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Aus 70-proz. Äthanol Schmp. 200–201° (Lit.³⁾: 201°), Ausb. 20.9 g (59% d. Th.).

B. *L-p*-Nitrophenylalanin-Verbindungen

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanin (I): 10.5 g *N-Z-Glycin*, 7 g *p-Nitrophenol* und 10.3 g *Dicyclohexylcarbodiimid* werden in 25 ccm Tetrahydrofuran 12 Std. aufbewahrt, die Lösung filtriert und mit einer Lösung von 10.5 g *L-p-Nitrophenylalanin* und 10.5 g Na₂CO₃ in 50 ccm 1*n* NaOH versetzt. Nach 2stdg. Rühren wird mit 0.2 l Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure angesäuert, i. Vak. eingeeengt, in Essigester aufgenommen und die Dipeptidsäure durch Extraktion mit gesätt. NaHCO₃-Lösung und Füllen mit verd. Salzsäure isoliert. Aus Äthanol/Wasser (1 : 3) Schmp. 182–183°, $[\alpha]_D^{25}$: +36° (*c* = 2, in Pyridin). Ausb. 14 g (70% d. Th.).

C₁₉H₁₉N₃O₇ (401.4) Ber. C 56.86 H 4.77 N 10.47 Gef. C 57.09 H 4.81 N 10.33

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycin-äthylester (II)

a) 6 g *I* werden in eine aus 2.5 g Glycin-äthylester-hydrochlorid und 2.7 ccm Triäthylamin in 150 ccm Methylenchlorid hergestellte Lösung von freiem *Glycin-äthylester* eingetragen und die Mischung nach 10 Min. mit 3.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 129–130°, Ausb. 6 g (81% d. Th.).

b) 4 g *I* werden bei 0° mit einer Mischung aus 4.13 ccm Triäthylamin und 2.27 g *Chloracetonitril* versetzt, 12 Std. aufbewahrt und in 100 ccm Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mit 1.7 g *Glycin-äthylester-hydrochlorid*, 1.21 g Triäthylamin, 8 Tropfen Eisessig und 30 ccm Tetrahydrofuran 48 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Einengen i. Vak. und Aufnehmen in Essigester wird wie üblich aufgearbeitet. Schmp. 129–130°, $[\alpha]_D^{25}$: +4° (*c* = 2, in Eisessig), Ausb. 2.5 g (51% d. Th.).

C₂₃H₂₆N₄O₈ (486.5) Ber. C 56.79 H 5.39 N 11.52 Gef. C 56.84 H 5.24 N 11.76

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycin (IV): 10.5 g *II* werden in 185 ccm Methanol mit 32.4 ccm 1*n* NaOH während 1.5 Std. bei Raumtemperatur verseift. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und wie bei *I* beschrieben aufgearbeitet. Aus Essigester/Äther Schmp. 177–178°, $[\alpha]_D^{25}$: –9° (*c* = 2, in Pyridin), Ausb. 8.5 g (86% d. Th.).

C₂₁H₂₂N₄O₈ (458.5) Ber. C 54.99 H 4.84 N 12.22 Gef. C 55.13 H 5.04 N 12.35

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycin-p-nitrophenylester (III): 3.44 g *IV* werden in absol. Tetrahydrofuran mit 1.05 g *p-Nitrophenol* und 17 g *Dicyclohexylcarbodiimid* unter Eiskühlung versetzt. Die Mischung wird 6 Std. aufbewahrt, filtriert, eingeeengt und der Rückstand bis zur vollständigen Entfernung des *p-Nitrophenols* mit Äther digeriert. Aus Methanol/Wasser Schmp. 147–149°, $[\alpha]_D^{25}$: –11° (*c* = 2, in Dioxan), Ausb. 3 g (69% d. Th.).

C₂₇H₂₅N₅O₁₀ (579.5) Ber. C 55.95 H 4.35 N 12.08 Gef. C 56.28 H 4.46 N 12.33

Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycin-p-nitrophenylester-hydrobromid (V): Die *Z*-Gruppe der Verbindung *III* wird mit 1*n* *HBr* in absol. Eisessig wie üblich¹⁰⁾ abgespalten. Aus Methanol/Aceton (1 : 1) durch Füllen mit Äther Schmp. 178–180°, Ausb. 81% d. Th.

C₁₉H₂₀N₅O₈Br (526.3) Ber. C 43.36 H 3.83 N 13.31 Gef. C 43.47 H 3.95 N 13.18

¹⁰⁾ D. BEN-ISHAÏ, J. org. Chemistry 19, 62 [1954].

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-diglycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycin-p-nitrophenylester (VI): 2.3 g IV in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran werden bei -15° mit 0.48 ccm *Chlorameisensäure-äthylester* und 0.7 ccm *Triäthylamin* unter Rühren versetzt. Nach 15 Min. werden 2.6 g V in 15 ccm Dimethylformamid, und weitere 0.7 ccm Triäthylamin hinzugegeben. Nach 2stdg. Rühren wird mit Wasser versetzt, das Tetrahydrofuran i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Dimethylformamid/Äther umgefällt. Schmp. 190° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: -20° ($c = 1$, in Dimethylformamid), Ausb. 2.8 g (63 % d. Th.).

$C_{40}H_{39}N_9O_{15}$ (885.8) Ber. C 54.24 H 4.44 N 14.24 Gef. C 53.91 H 4.70 N 14.12

N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-diglycyl-L-phenylalanyl-glycin-p-nitrophenylester: 4.6 g IV werden wie bei VI beschrieben mit 4.8 g *Glycyl-L-phenylalanyl-glycin-p-nitrophenylesterhydrobromid* (dargestellt nach l. c.¹¹⁾) umgesetzt. Aus Dimethylformamid/Äther Schmp. $210-212^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -20° ($c = 1$, in Dimethylformamid).

$C_{40}H_{40}N_8O_{13}$ (840.8) Ber. C 57.14 H 4.79 N 13.33 Gef. C 57.10 H 5.13 N 12.96

cyclo-(Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-glycyl)-₂ (VII), Hydrat: Aus 0.67 g VI wird die Z-Schutzgruppe wie üblich abgespalten¹⁰⁾. Der beim Versetzen der anfallenden Eisessig-Lösung mit Äther sich bildende Niederschlag wird mit Äther digeriert, 1 Stde. bei 60° i. Vak. getrocknet, in 7 ccm Dimethylformamid und 3 Tropfen Eisessig gelöst und die Lösung innerhalb von 6 Stdn. in 50 ccm absol. Pyridin bei 60° unter Rühren eingetropft. Nach Einengen der Lösung i. Vak. wird der Rückstand mit Essigester und Äther verrieben. Umkristallisation aus Eisessig/Wasser (9 : 1). Kein Schmp. bis 360° . $[\alpha]_D^{20}$: -105° ($c = 0.12$, in Dimethylformamid), Ausb. 85 mg (18 % d. Th.).

$C_{26}H_{28}N_8O_{10} \cdot H_2O$ (630.5) Ber. C 49.53 H 4.78 N 17.77 Gef. C 49.34 H 4.42 N 17.64

cyclo-(Diglycyl-L-p-nitrophenylalanyl-diglycyl-L-phenylalanyl) (VIII), Hydrat: Wie bei VII beschrieben, wird aus 0.67 g *N-Z-Glycyl-L-p-nitrophenylalanyl-diglycyl-L-phenylalanyl-glycin-p-nitrophenylester* die Z-Gruppe abgespalten, und anschließend cyclisiert. Aus Methanol/Wasser (9 : 1) Schmp. 334° , $[\alpha]_D^{20}$: -89° ($c = 0.5$, in Dimethylformamid).

$C_{26}H_{29}N_7O_8 \cdot H_2O$ (585.6) Ber. C 53.33 H 5.34 N 16.74 Gef. C 53.87 H 5.08 N 16.93

C. *N-Phthalyl-L-phenylalanin-ester*

Ihre Darstellung erfolgte unter Benutzung von *N-Phthalyl-L-phenylalanylchlorid*¹¹⁾ und einem basischen Kondensationsmittel (Tab. 1).

D. 2.4-Dinitrophenyläther und 3.5-Dinitrobenzoesäureester

Zu ihrer Herstellung wurden die von H. ZAHN und A. WÜRZ⁶⁾ bzw. H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK⁷⁾ beschriebenen Verfahren angewandt, das benutzte Lösungsmittel war Dimethylformamid (Tab. 2 und 3).

E. Weitere Verbindungen

1-[3.5-Dinitro-benzoyl]-imidazol: In eine Lösung von 17 g Imidazol in 100 ccm Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 28.8 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 100 ccm Tetrahydrofuran unter Eiskühlung und Rühren eingetropft. Nach je 1stdg. Rühren bei 0° und bei Raumtemperatur wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Tetrahydrofuran unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. $163-165.5^{\circ}$, Ausb. 30 g (92 % d. Th.).

$C_{10}H_6N_4O_5$ (262.2) Ber. C 45.81 H 2.31 N 21.37 Gef. C 45.78 H 2.16 N 21.30

¹¹⁾ J. C. SHEEHAN, D. W. CHAPMAN und R. W. ROTH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3822 [1952].

Tab. 1. *N*-Phthalyl-L-phenylalanin-ester

Ausgangsverbindung	Mono- bzw. Diester Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$	Kondensations- und Lösungsmittel	Ausb. (% d. Th.)
		C	H	N				
<i>N</i> -Z-Glycyl-L-tyrosin- äthylester	$C_{38}H_{35}N_3O_9$ (677.7)	Ber. 67.35 Gef. 67.01	5.21 5.13	6.20 6.06	133–134° (Essigester/ PÄ)	–123.6° ($c = 0.5$, in DMF)	Triäthylamin, THF/CH ₂ Cl ₂	37
<i>cyclo</i> -(Gly-Tyr-Gly) ₂	$C_{60}H_{52}N_8O_{14}$ (1109.1)	Ber. 64.97 Gef. 64.93	4.73 4.72	10.10 9.79	Zers. 300°	–159.0° ($c = 0.26$, in DMF)	Pyridin	45
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 123° (nach l. c. ¹²⁾)	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. 74.44 Gef. 74.17	6.97 6.85	3.34 3.42	91–93° (50-proz. Äthanol)	–32.7° ($c = 0.5$, in DMF)	Triäthylamin, CH ₂ Cl ₂	41
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 133° (nach l. c. ¹²⁾)	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. — Gef. —	— —	3.34 3.58	160.5–161° (Essigester)	–178° ($c = 0.3$, in Pyridin)	Pyridin, Dioxan	29
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 133° (nach l. c. ¹²⁾)	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. — Gef. —	— —	3.34 3.56	169–172° (Essigester)	Racemat	Triäthylamin, CH ₂ Cl ₂	42

Abkürzungen in den Tab. 1–3: PÄ = Petroläther, DMF = Dimethylformamid, DSO = Dimethylsulfoxid.

¹²⁾ A. LÜTTRINGHAUS, Arzneimittel-Forsch. 7, 222 [1951].

Tab. 2. 2,4-Dinitrophenyläther

Ausgangsverbindung	Mono- bzw. Diäther Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			Schmp.	$[\alpha]_{578}^{20}$	Ausb. (% d. Th.)
<i>N</i> -Z-Glycyl-L-tyrosin- äthylester	$C_{27}H_{26}N_4O_{10}$ (566.5)	Ber. 57.24	4.63	9.89	169°	-2.0°	88
		Gef. 57.44	4.82	9.95	(Äthanol)	($c = 2$, in DMF)	
<i>N</i> -Z-Glycyl-L-tyrosyl- glycin-äthylester	$C_{29}H_{29}N_5O_{11}$ (623.6)	Ber. 55.86	4.69	11.23	174–175°	-8.6°	61
		Gef. 55.77	4.84	11.50	(Äthanol)	($c = 0.5$, in DMF)	
<i>cyclo</i> -(Gly-Tyr-Gly) ₂	$C_{38}H_{34}N_{10}O_{16}$ (886.8)	Ber. 51.47	3.87	15.80	Zers. 400°	-58.7°	63
		Gef. 50.4	4.02	16.15	(Eisessig)	($c = 0.5$, in DMF)	

Tab. 3. 3,5-Dinitrobenzoesäureester

Ausgangsverbindung	Mono- bzw. Diester Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			Schmp.	$[\alpha]_{578}^{20}$	Ausb. (% d. Th.)
<i>N</i> -Z-Glycyl-L-tyrosin- äthylester	$C_{28}H_{26}N_4O_{11}$ (594.6)	Ber. 56.57	4.41	9.42	87.5–88.5°	+10.0°	80
		Gef. 56.66	4.51	9.62	(Äthanol)	($c = 0.5$, in DSO)	
<i>N</i> -Z-Glycyl-L-tyrosyl- glycin-äthylester	$C_{30}H_{29}N_5O_{12}$ (651.6)	Ber. 55.30	4.48	10.75	164.5–165°	+0.9°	80
		Gef. 55.57	4.30	10.65	(Äthanol)	($c = 1.5$, in DSO)	
<i>cyclo</i> -(Gly-Tyr-Gly) ₂	$C_{40}H_{34}N_{10}O_{18}$ (942.8)	Ber. 50.96	3.64	14.86	Zers. 298–300°	-29.5°	75
		Gef. 50.94	3.93	14.56	(THF/Wasser)	($c = 0.43$, in DSO)	

N-[β -Methylamino-äthyl]-*L*-tyrosinol-dihydrochlorid: 2 g *N*-*Z*-Glycyl-*L*-tyrosin-äthylester werden in 3 ccm ca. 50° warmem *m*-Kresol gelöst und mit einer Injektionsspritze in eine Suspension von 4 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren eingetropft. Nach 7 stdg. Kochen der Mischung wird mit verd. Schwefelsäure unter Kühlung versetzt, ausgeäthert, die wäbr. Phase mit Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht und mit Essigester ausgezogen. Nach Eindampfen i. Vak. zur Trockne wird in Aceton aufgenommen und durch Einleiten von Chlorwasserstoff gefällt. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 203–204°, Ausb. 1.2 g (80% d. Th.).

$C_{12}H_{22}N_2O_2]Cl_2$ (297.2) Ber. C 48.49 H 7.46 Cl 23.86 N 9.43

Gef. C 48.32 H 7.20 Cl 24.12 N 9.27

L-*L*-1.4.7.10.13.16-Hexaaza-2.11-dibenzyl-cyclooctadecan-hexahydrochlorid: 90 mg *cyclo*-(*Gly-Phe-Gly*-)₂ (vgl. I. c.¹⁾) werden, wie bei der vorhergehenden Verbindung beschrieben, reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt durch Einengen der alkalisch-wäbr. Lösung zur Trockne, Extraktion mit Tetrahydrofuran unter N_2 und Fällern durch Einleiten von Chlorwasserstoff. Umkristallisation aus Äthanol/Äther. Ausb. 33 mg (29% d. Th.). R_f 0.55 (Äthanol/15-proz. NH_4OH /gesätt. NaCl-Lösung (16 : 4 : 1)).

$C_{26}H_{48}N_6]Cl_6$ (657.5) Ber. N 12.78 Gef. N 12.32

[12/65]