

# 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 Rotationsdispersion<sup>1–3)</sup> wurden einige Cyclohexapeptide der allgemeinen Formel *cyclo*-(Glycyl-X<sub>1</sub>-diglycyl-X<sub>2</sub>-glycyl-) mit X<sub>1,2</sub> = 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 NO<sub>2</sub>-Gruppen oder NO<sub>2</sub>-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-)<sub>2</sub><sup>1)</sup> mit LiAlH<sub>4</sub><sup>4)</sup> 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.

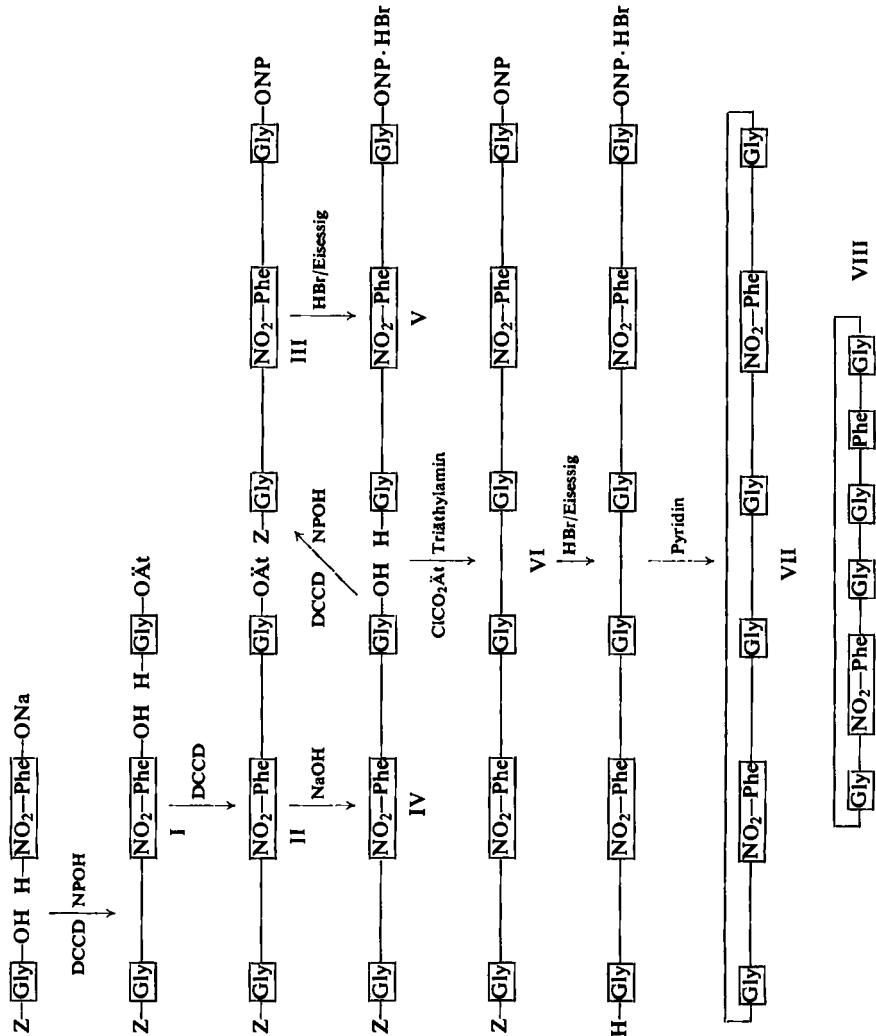
2) D. HEINICKE, Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960.

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



alanyl-glycyl<sub>2</sub><sup>1)</sup>. 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 Ergebnissen<sup>1)</sup>. Nebenstehendes Schema \*) vermittelt einen Überblick über den Syntheseweg. (Analog wurde bei Verwendung von Glycyl-L-phenyl-alanyl-glycin-*p*-nitrophenylester-hydrobromid<sup>1)</sup> an Stelle von V das Cyclohexapeptid VIII gewonnen.)

Für die Darstellung der L-Tyrosin enthaltenden Cyclohexapeptid-Derivate wurde das von H. RAUHUT<sup>3)</sup> für die Synthese des *cyclo*-(Glycyl-L-tyrosyl-glycyl)<sub>2</sub> 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. GRAFL<sup>5)</sup> 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. RAUHUT<sup>3)</sup> 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)<sub>2</sub> mit 2,4-Dinitrophenol erfolgte glatt bei Anwendung der 2,4-Dinitrophenylierungsmethode von H. ZAHN und A. WÜRZ<sup>6)</sup>, 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-Methode<sup>7)</sup> zur Darstellung von Estern brachte hier Abhilfe: das Bis-3,5-dinitrobenzoat des *cyclo*-(Glycyl-L-tyrosyl-glycyl)<sub>2</sub> 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 (dünnschichtchromatographischer 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 ist<sup>8)</sup>.

\*) Abkürzungen: Z = Benzyloxycarbonyl, NO<sub>2</sub>-Phe = L-*p*-Nitrophenylalanyl, OÄt = Äthylester, ONP = *p*-Nitrophenylester, DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid, Gly = Glycyl, Phe = L-Phenylalanyl.

<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta **28**, 1258 [1945].

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

<sup>7)</sup> H. A. STAAB und A. MANSCHRECK, Chem. Ber. **95**, 1284 [1962].

<sup>8)</sup> 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

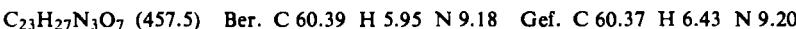
Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, die Ausbeuten beziehen sich auf umkristallisierte Substanzen. Die spezif. Drehwerte wurden im lichtelektrischen Polarimeter der Fa. Perkin-Elmer ermittelt. Die Entwicklung der substituierten Tyrosinpeptide bei ihrer dünnsschicht-chromatographischen Prüfung erfolgte nach Verseifen durch Aufsprühen von *n* NaOH mit diazotierter Sulfanilsäure, die Phenylalaninverbindungen wurden mit dem Hypochlorit-Sprühreagenz von C. G. GREIG und D. M. LEABACK<sup>9)</sup> nachgewiesen. Unter „üblicher Aufarbeitung“ wird im folgenden Ausschütteln der Lösungen mit *n* HCl, gesätt. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen i. Vak. verstanden.

#### A. Unsubstituierte L-Tyrosin-Peptide

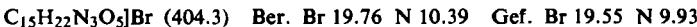
##### *N-Z-Glycyl-L-tyrosyl-glycin-äthylester*

a) nach TH. POSTERNAK und S. GRAFL<sup>5)</sup> 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 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (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 24 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur werden 2 ccm Eisessig zugesetzt, filtriert, eingeengt, in Essigester aufgenommen und wie unter a) aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 115–116°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -7.0° (c = 2, in Äthanol). *R<sub>F</sub>* 0.65 (Methylenchlorid/Äthanol (9 : 1)), Ausb. 4.5 g (85% d. Th.).



*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 hygrokopische Pulver sintert bei 120–125°. *R<sub>F</sub>* 0.59 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 1), auf Papier).



*N-Trityl-glycyl-L-tyrosin-äthylester*: 31.4 g *N-Trityl-glycin*<sup>3)</sup> 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.<sup>3)</sup>: 158°). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +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-glycin*<sup>3)</sup> 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-

<sup>9)</sup> Nature [London] 188, 310 [1960].

nol versetzt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei 0° und 20 stdg. 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.<sup>3)</sup>: 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 Stdn. aufbewahrt, die Lösung filtriert und mit einer Lösung von 10.5 g *L-p-Nitrophenylalanin* und 10.5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 50 ccm 1*n* NaOH versetzt. Nach 2 stdg. Röhren wird mit 0.2 l Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure angesäuert, i. Vak. eingeeengt, in Essigester aufgenommen und die Dipeptidsäure durch Extraktion mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Fällen mit verd. Salzsäure isoliert. Aus Äthanol/Wasser (1 : 3) Schmp. 182—183°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +36° (c = 2, in Pyridin). Ausb. 14 g (70% d. Th.).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (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 Stdn. aufbewahrt und in 100 ccm Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Einengen i. Vak. und Aufnehmen in Essigester wird wie üblich aufgearbeitet. Schmp. 129—130°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +4° (c = 2, in Eisessig), Ausb. 2.5 g (51% d. Th.).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (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 Stdn. 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°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -9° (c = 2, in Pyridin), Ausb. 8.5 g (86% d. Th.).

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (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 absolutem Tetrahydrofuran mit 1.05 g *p-Nitrophenol* und 17 g *Dicyclohexylcarbodiimid* unter Eiskühlung versetzt. Die Mischung wird 6 Stdn. aufbewahrt, filtriert, eingeeengt und der Rückstand bis zur vollständigen Entfernung des *p-Nitrophenols* mit Äther digeriert. Aus Methanol/Wasser Schmp. 147—149°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -11° (c = 2, in Dioxan), Ausb. 3 g (69% d. Th.).

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (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 absolutem Eisessig wie üblich<sup>10)</sup> abgespalten. Aus Methanol/Aceton (1 : 1) durch Fällen mit Äther Schmp. 178—180°, Ausb. 81% d. Th.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Br (526.3) Ber. C 43.36 H 3.83 N 13.31 Gef. C 43.47 H 3.95 N 13.18

<sup>10)</sup> D. BEN-ISRAEL, 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  $-15^\circ$  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 2 stdg. Rühren wird mit Wasser versetzt, das Tetrahydrofuran i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Dimethylformamid/Äther umgefällt. Schmp.  $190^\circ$  (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  ( $c = 1$ , 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-nitrophenylester-hydrobromid* (dargestellt nach 1. c.<sup>11)</sup>) umgesetzt. Aus Dimethylformamid/Äther Schmp.  $210-212^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  ( $c = 1$ , 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)-<sub>2</sub> (VII), Hydrat:* Aus 0.67 g VI wird die Z-Schutzgruppe wie üblich abgespalten<sup>10)</sup>. Der beim Versetzen der anfallenden Eisessig-Lösung mit Äther sich bildende Niederschlag wird mit Äther digeriert, 1 Stde. bei  $60^\circ$  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  $60^\circ$  unter Röhren eingetropft. Nach Einengen der Lösung i. Vak. wird der Rückstand mit Essigester und Äther verrieben. Umkristallisation aus Eisessig/Wasser (9 : 1). Kein Schmp. bis  $360^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$  ( $c = 0.12$ , 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.  $334^\circ$ ,  $[\alpha]_{D,58}^{20} = -89^\circ$  ( $c = 0.5$ , 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*<sup>11)</sup> und einem basischen Kondensationsmittel (Tab. 1).

### D. 2,4-Dinitrophenyläther und 3,5-Dinitrobenzoësäureester

Zu ihrer Herstellung wurden die von H. ZAHN und A. WÜRZ<sup>6)</sup> bzw. H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK<sup>7)</sup> 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 Röhren eingetropft. Nach je 1 stdg. Röhren bei  $0^\circ$  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

<sup>11)</sup> 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 5.21 6.20 Gef. 67.01 5.13 6.06	133—134° (Essigester/ PÄ)	—123.6° (c = 0.5, in DMF)	Triäthylamin, THF/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	37
cyclo-(Gly-Tyr-Gly) <sub>2</sub>	$C_{60}H_{52}N_8O_{14}$ (1109.1)	Ber. 64.97 4.73 10.10 Gef. 64.93 4.72 9.79	Zers. 300°	—159.0° (c = 0.26, in DMF)	Pyridin	45
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 123° (nach I. c. <sup>12</sup> )	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. 74.44 6.97 3.34 Gef. 74.17 6.85 3.42	91—93° (50-proz. Äthanol)	—32.7° (c = 0.5, in DMF)	Triäthylamin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	41
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 133° (nach I. c. <sup>12</sup> )	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. 3.34 Gef. 3.58	160.5—161° (Essigester)	—178° (c = 0.3, in Pyridin)	Pyridin, Dioxan	29
Cyclooctadecandiol-(1.10) vom Schmp. 133° (nach I. c. <sup>12</sup> )	$C_{52}H_{58}N_2O_8$ (839.1)	Ber. 3.34 Gef. 3.56	169—172° (Essigester)	Racemat	Triäthylamin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	42

Abkürzungen in den Tabl. 1—3: PÄ = Petroläther, DMF = Dimethylformamid, DSO = Dimethylsulfoxid.

<sup>12</sup>

Tab. 2. 2,4-Dinitrophenyläther

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

Tab. 3. 3,5-Dinitrobenzoësäureester

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

*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*<sub>4</sub> in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren eingetropft. Nach 7 stdg. Kochen der Mischung wird mit verd. Schwefelsäure unter Kühlung versetzt, ausgeäthert, die währ. 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.).

$C_{12}H_{22}N_2O_2Cl_2$  (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-Hexaaaza-2,11-dibenzyl-cyclooctadecan-hexahydrochlorid:* 90 mg *cyclo-(Gly-Phe-Gly-)<sub>2</sub>* (vgl. I. c.<sup>11</sup>) werden, wie bei der vorhergehenden Verbindung beschrieben, reduziert. Die Aufarbeitung erfolgt durch Einengen der alkalisch-währ. Lösung zur Trockne, Extraktion mit Tetrahydrofuran unter  $N_2$  und Fällen durch Einleiten von Chlorwasserstoff. Umkristallisation aus Äthanol/Äther. Ausb. 33 mg (29% d. Th.).  $R_F$  0.55 (Äthanol/15-proz. NH<sub>4</sub>OH/gesätt. NaCl-Lösung (16 : 4 : 1)).

$C_{26}H_{48}N_6Cl_6$  (657.5) Ber. N 12.78 Gef. N 12.32

[12/65]