

STEFAN GOLDSCHMIDT und KRISHNA K. GUPTA

Zur Racemisierung bei Peptidsynthesen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 1. März 1965)

Die Racemisierung bei der Synthese von Z-Glycyl-L-phenylalanyl-L-alanin nach der Phosphorazo(PA)-Methode läßt sich vermeiden, wenn man PA-L-Phe-L-Ala-Ester mit Z-Gly kuppelt. Analoges gilt für die PA-Synthese von Z-Glycyl-L-alanyl-L-phenylalanin. Bei Verwendung der Anhydridmethode zum Aufbau des erstgenannten Tripeptids tritt Racemisierung nur auf, wenn man das Äthoxy-carbonylanhydrid aus Z-Gly-L-Phe-OH mit L-Ala-Ester kuppelt.

Der Frage nach der Racemisierung im Verlauf der Synthese optisch aktiver Peptide kommt eine ausschlaggebende Bedeutung zu, die in Veröffentlichungen wiederholt Ausdruck gefunden hat¹⁾. GRASSMANN und Mitarbb. haben vor einiger Zeit berichtet²⁾, daß bei der Synthese von Benzylloxycarbonyl(Z)-glycyl-L-phenylalanyl-L-alanin (I) aus Z-Glycyl-L-phenylalanin und der Phosphorazo(PA)-Verbindung VI des Alanin-methylesters³⁾ in größerem Umfang Racemisierung eintritt. Da aus der genannten Untersuchung nicht klar hervorging, bei welcher Stufe der Synthese die Racemisierung eintritt (Angaben über den Drehwert des reinen Z-Tripeptidesters fehlen z. B.), haben wir die Grassmannschen Versuche wiederholt.

Zuerst stellten wir fest, daß die optisch reinste Fraktion von I nach Veresterung mit Diazomethan den Methylester IV vom Schmp. 122–124° und $[\alpha]_D^{25} = -22.4^\circ$ gab, der bei erneuter Verseifung I mit $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$ und Schmp. 152° (162°)⁴⁾ lieferte, womit sichergestellt war, daß die Verseifung des Esters IV ohne Racemisierung verläuft⁵⁾. Im übrigen konnten wir die Ergebnisse von GRASSMANN und Mitarbb. bestätigen.

Uns interessierte weiterhin, ob die Erfahrungen der genannten Autoren erhalten bleiben, wenn man a) das aus Chlorameisensäure-äthylester und Z-Glycyl-L-phenylalanin gebildete Anhydrid VII mit L-Alanin-methylester kuppelt (Reaktionsschema 1, Weg C₁) oder wenn man b) nach der PA-Methode Z-Glycin mit PA-L-Phenylalanyl-L-alanin-methylester umsetzt (Schema 1, Weg A). Im ersten Fall ließ sich bei IV_{C₁}^{*} und I_{C₁} eine partielle Racemisierung nachweisen. Dagegen erhielt man im Fall b) den

*¹⁾ Die Indices geben die Wege an, auf denen die betreffenden Verbindungen gewonnen wurden (s. Reaktionsschemata).

¹⁾ z. B. G. T. YOUNG und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1960, 3902; 1963, 881, 5807; 1964, 3701. — Zusammenfassungen: TH. WIELAND und H. DETERMANN, Angew. Chem. 75, 549 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. 2, 358 [1963]; N. F. ALBERTSON, Org. Reactions XII, S. 168, John Wiley & Sons Inc., London 1962. — G. T. YOUNG, Collect. czechoslov. chem. Commun. 19, 386 [1954].

²⁾ W. GRASSMANN, E. WÜNSCH und H. RIEDEL, Chem. Ber. 91, 455 [1958].

³⁾ ST. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER, Liebigs Ann. Chem. 580, 68 [1953].

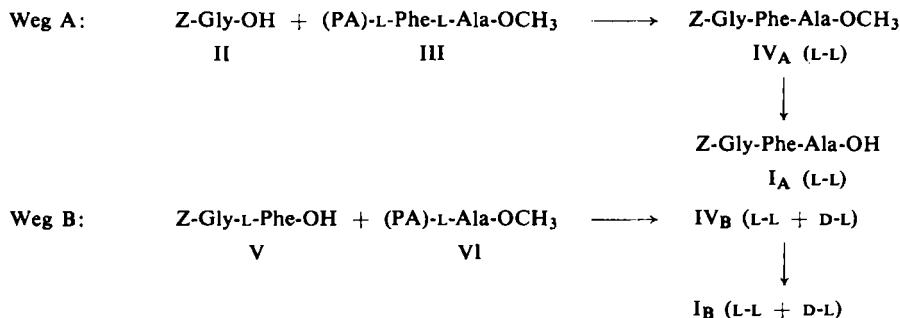
⁴⁾ Wir haben wiederholt festgestellt, daß Fraktionen von I zunächst bei etwa 152° fast völlig schmolzen. Nach Abkühlen bis zur Erstarrung erhöhte sich bei erneutem Erhitzen der Schmp. auf 161–162°. Eine Änderung der optischen Drehung trat hierbei nicht auf.

⁵⁾ Die Ergebnisse dieser Versuche verdanken wir der geschickten Mitarbeit von Herrn Dr. B. KOLB.

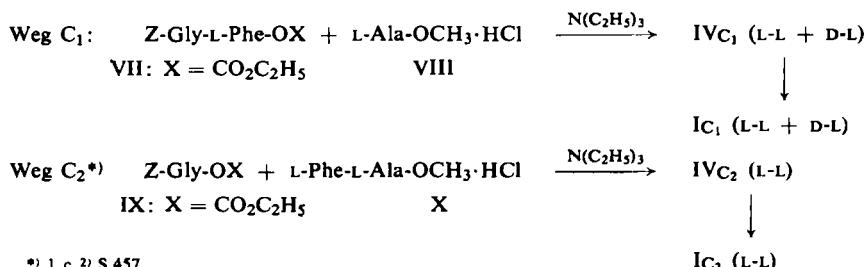
optisch reinen Ester IV_A und ebensolches Z-Tripeptid I_A. Auch die sorgfältige Fraktionierung von I_A ergab ausschließlich kristallisierte Fraktionen mit $[\alpha]_D^{25} = -10.4^\circ$. Aus unseren Versuchen folgt einmal, daß die Bereitung von PA-Aminosäure- und -Peptidestern unter Erhaltung der optischen Reinheit verläuft, zum anderen, daß die Synthese von I auch nach der PA-Methode ohne Racemisierung möglich ist, wenn man eine Z-Aminosäure mit einem PA-Dipeptidester umsetzt. Dagegen tritt auch bei der Anhydridmethode Racemisierung ein, wenn man das Z-Dipeptidanhydrid mit einem Aminosäureester reagieren läßt.

Reaktionsschema 1. Synthese von Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH (I)

PA-Methode



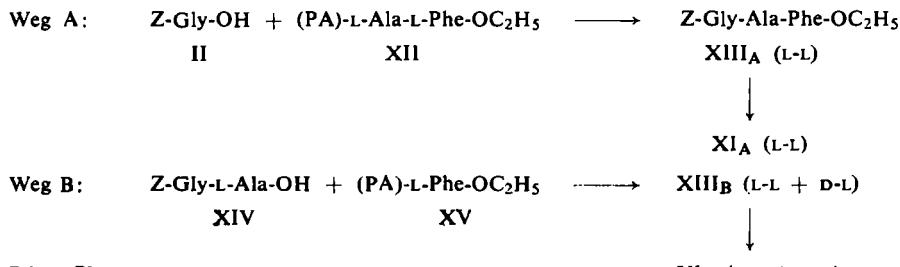
Anhydridmethode



^{a)} 1. c. ^{b)} S. 457.

Reaktionsschema 2. Synthese von Z-Gly-L-Ala-L-Phe-OH (XI)

PA-Methode



PA = Phosphorazo

Z = Benzyloxycarbonyl

Weiterhin untersuchten wir, ob Racemisierungen auch auftreten, wenn eine andere Aminosäure als das besonders empfindliche *L*-Phenylalanin das Carboxyende eines Z-Peptids bildet. Wir haben deshalb unter Vertauschung von Phenylalanin und Alanin nach der PA-Methode auf den beiden Wegen A und B Z-Glycyl-*L*-alanyl-*L*-phenylalanin (XI) bzw. dessen Äthylester XIII aufgebaut (Reaktionsschema 2). Auf Weg A werden optisch reines XIII_A und XI_A erhalten, während auf Weg B ebenso wie bei IV und I Teilracemisierung auftritt. Für die Anwendung der PA-Methode zum Aufbau höherer Peptide darf man aus unseren Versuchen ableiten, daß man zur Bildung des Peptids stets eine Z-Aminosäure mit einem PA-Peptidester umsetzen muß, wenn eine partielle Racemisierung vermieden werden soll.

Optische Aktivitäten von Z-Gly-*L*-Phe-*L*-Ala-OY

			Eigene Messungen		GRASSMANN et al. ²⁾	
			Schmp.	[α] _D	Schmp.	
<i>PA-Methode</i>						
Weg A	IV _A I _A	(Y = CH ₃) (Y = H)	122–124° 164–165°	–22.4° –10.4°	— —	
Weg B	IV _B I _B	(Y = CH ₃) (Y = H)	117–119° 1. Frakt. 150–151° 2. Frakt. 107–110°	–13° bis –16° –10.8° + 6.1°	*) 1) 152° 2) 108–109°	*) –5.6° + 8.6°
<i>Anhydridmethode</i>						
Weg C ₁	IV _{C₁} I _{C₁}	(Y = CH ₃) (Y = H)	106–108° 1. Frakt. 165–166° 6. Frakt. Öl	–14.7° – 7.9° + 3.8°	— — —	
Weg C ₂ **)	IV _{C₂} I _{C₂}	(Y = CH ₃) (Y = H)	— —	— —	124–125° 165–166°	
					*) –8.6°	

*) Werte nicht angegeben. **) 1. c.²⁾ S. 457.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit zu aufrichtiger Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Ausgangsmaterialien: *L*-Alanin-methylester-hydrochlorid, Schmp. 110.5–111° (Lit.²⁾: 109 bis 110°, [α]_D²³: +5.8° (c = 2.94 in Methanol). — *L*-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid, Schmp. 154–155° (Lit.⁶⁾: 154°). — *Z-L*-Phenylalanin, Schmp. 87.5–88° (Lit.²⁾: 86.5–87.5°). — *Z-L*-Alanin, Schmp. 83–84° (Lit.⁷⁾: 84°).

Phosphorazoverbindungen (PA-Verbindungen)

Zur Lösung von 10 mMol Aminosäure- bzw. Peptidesterhydrochlorid in sorgfältig getrocknetem Pyridin (15–30 ccm) tropft man bei –40° 5 mMol Phosphortrichlorid unter Rühren, das man schließlich 15 Min. bei Raumtemperatur fortsetzt. Dann wird erneut auf –40° gekühlt, eine Lösung von 10 mMol *Z*-Aminosäure bzw. *Z*-Peptid in 8–15 ccm Pyridin inner-

⁶⁾ G. LOSSE und A. JESCHKEIT, Chem. Ber. 90, 1275 [1957].

⁷⁾ H. WERBIN und A. D. McLAREN, J. Amer. chem. Soc. 73, 501 [1951].

halb von 10 Min. zugetropft und noch 15 Min. bei -40° und 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein zuerst entstandener farbloser Niederschlag allmählich verschwindet. Man erhitzt dann langsam auf $75-85^\circ$ und hält 6 Stdn. auf dieser Temperatur. Einen eventuell noch vorhandenen Niederschlag trennt man durch Filtrieren oder Abgießen ab und entfernt das Pyridin i. Vak. Der Rückstand wird, wie beschrieben, aufgearbeitet⁸⁾.

1) *Z-L-Phenylalanyl-L-alanin-methylester*: Durch Kupplung der PA-Verbindung aus 18 mMol *L-Alanin-methylester-hydrochlorid* und 0.88 ccm PCl_3 in 15 ccm Pyridin mit *Z-Phenylalanin* (18 mMol) in 15 ccm Pyridin. Ausb. 5.58 g (81%), Schmp. $129-130^\circ$, aus Methanol/Wasser Schmp. $130-131^\circ$ (Lit.²⁾: $130-131^\circ$.

2) *Z-L-Phenylalanyl-L-alanin*: 2.5 ccm *n NaOH* wurden zu 0.90 g *Z-L-Phe-L-Ala-OCH₃* in 10 ccm Aceton während 3 Stdn. bei Raumtemperatur unter Rühren getropft und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Lösen des Rückstandes in Wasser wurde filtriert, das Filtrat angesäuert (pH 2) und mit Essigester ausgeschüttelt. Aus Essigester/Petroläther farblose Kristalle (82%), Schmp. 165° (Lit.²⁾: 165° .

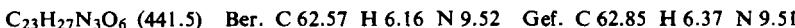
3) *L-Phenylalanyl-L-alanin-methylester-hydrochlorid (X)*: Aus 2.69 g *Z-L-Phe-L-Ala-OCH₃* in 160 ccm Methanol und 1.4 ccm 5*n HCl* durch Hydrieren über Pd/Tierkohle (10-proz.) wie üblich. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und der hygroskopische Rückstand (1.75 g) direkt weiter umgesetzt.

4) *Z-Glycyl-L-phenylalanin-äthylester*: Die PA-Verbindung aus 2.29 g *L-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid* in 20 ccm Pyridin und 0.44 ccm PCl_3 wurde mit 2.1 g *Z-Glycin* in 10 ccm Pyridin gekuppelt. Das ölige Reaktionsprodukt (2.97 g = 77%) wurde direkt weiter umgesetzt.

5) *Z-Glycyl-L-phenylalanin (V)*: Aus 2.97 g *Z-Gly-L-Phe-OC₂H₅* in 30 ccm Dioxan und 8.25 ccm *n NaOH* wie unter 2). Das Rohprodukt wurde in Essigester gelöst, mit $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert, die wässr. Schicht angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt und der Essigester i. Vak. abgedampft. Aus Essigester/Äther 2.10 g, Schmp. $125-126^\circ$ (Lit.: 125° ²⁾, 123° ⁷⁾, 127° ⁹⁾, $[\alpha]_D^{25}$: $+37^\circ$ ($c = 2.0$ in Aceton) (Lit.⁹⁾: $+36.5^\circ$).

6) *Z-Glycyl-L-phenylalanyl-L-alanin-methylester (IV)*

a) *PA-Methode, Weg A (IV_A)*: Durch Kupplung der PA-Verbindung III aus 1.98 g *L-Phenylalanyl-L-alanin-methylester-hydrochlorid (X)* in 30 ccm Pyridin und 0.308 ccm PCl_3 mit 1.49 g *Z-Glycin* in 15 ccm Pyridin (langsame Zutropfen). Die Essigesterlösung des Z-Tripeptidesters IV_A wurde auf etwa 40 ccm eingeengt. Nach Kühlen und Anreiben wurden 1.81 g sternförmige Nadeln erhalten. Schmp. $122-124^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: -22.4° , $[\alpha]_{546}^{23}$: -27.9° ($c = 2.09$ in Aceton). — Die Mutterlauge gab nach erneuter Konzentrierung, Zugabe von Petroläther und Kühlen 0.236 g Nadeln vom Schmp. $121.5-123^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24}$: -28.4° . Deren Mutterlauge gab weitere 0.256 g IV_A. Gesamtausb. 66.5%. Umlösen der ersten Fraktion aus 30 ccm Essigester erhöhte den Schmp. auf $124-125^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24}$: -30.1° ($c = 2.06$ in Aceton) (Lit.²⁾: nicht angegeben).



Anmerkung: Die Synthese von IV wurde mehrfach wiederholt. Kristallisiert konnte IV nur erhalten werden, wenn Z-Glycin nicht auf einmal, sondern in Lösung, wie oben beschrieben, langsam zugetropft wurde.

b) *Z-Glycyl-L-phenylalanyl-L-alanin (I)*: Aus der zweiten Fraktion von IV_A, 30 ccm Aceton und 1.59 ccm *n NaOH*. Vor der Aufarbeitung wurde 3 Stdn. bei Raumtemperatur weiter

⁸⁾ z. B. ST. GOLDSCHMIDT und G. ROSCULET, Chem. Ber. 93, 2391 [1960].

⁹⁾ G. W. ANDERSON und F. M. CALLAHAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 3359 [1960].

gerührt. Aus Essigester erhielt man als 1. Frakt. 0.338 g, Schmp. 164–165.5°, $[\alpha]_{D}^{23}: -10.75^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{25}: -10.1^{\circ}$ und als 2. Frakt. 0.247 g, Schmp. 163–164.5°, $[\alpha]_{D}^{23}: -10.8^{\circ}$ ($c = 2.0$ in Methanol).

$C_{22}H_{25}N_3O_6$ (427.5) Ber. C 61.81 H 5.90 N 9.83 Gef. C 61.31 H 6.04 N 9.83

c) IV nach Weg B, PA-Methode (IV_B): Durch Kupplung der PA-Verbindung VI aus 0.698 g L-Alanin-methylester-hydrochlorid in 15 ccm Pyridin und 0.22 ccm PCl_3 mit 1.786 g Z-Glycyl-L-phenylalanin (V) in 15 ccm Pyridin. Die Essigesterlösung von IV_B wurde i. Vak. zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand (1.313 g) kristallisierte aus Essigester: 1. Frakt. 0.420 g, Schmp. 117–119°, 2. Frakt. 0.758 g, Schmp. wie 1. Frakt., $[\alpha]_{D}^{23}: -16.1^{\circ}$ bzw. -15.9° ($c = 2.8$ in Aceton) und 3. Frakt. 0.089 g, Schmp. wie 1. und 2. Frakt.

Papierchromatogramm: Eine kleine Menge IV_B wurde mit Eisessig/HBr in das Hydrobromid übergeführt und dieses mit Eisessig/Pyridin/Wasser/Essigester (1:5:3:5) entwickelt. Mit Ninhydrin traten 2 Flecken von R_F 0.62 und 0.555 auf (Diastereomere)¹⁰⁾.

d) I durch Verseifung von IV_B : Aus 0.718 g IV_B (Schmp. 117–119°, $[\alpha]_{D}^{24}: -15.9^{\circ}$) und 1.64 ccm $n NaOH$ wie unter 6b). Die Fraktionierung von I_B (0.648 g) aus Essigester lieferte: 1. Frakt. 0.306 g, Schmp. 150–151°, $[\alpha]_{D}^{25}: -10.8^{\circ}$ ($c = 3.14$ in Methanol), 2. Frakt. 0.202 g, Schmp. 107–110° (klare Schmelze 135°), $[\alpha]_{D}^{24}: +6.1^{\circ}$ ($c = 3.14$ in Methanol).

e) IV nach Weg C₁, Anhydridmethode (IV_{C_1}): Eine Lösung von 30 mMol Z-Gly-L-Phe-OH (V) in 100 ccm Tetrahydrofuran wurde bei -5° mit 33 mMol Triäthylamin und 30 mMol Chlorameisensäure-äthylester 15 Min. gerührt (VII). Dann wurde die Suspension von 36 mMol L-Alanin-methylester-hydrochlorid in 100 ccm Tetrahydrofuran und 36 mMol Triäthylamin zugegeben und 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Ungleichen durch Filtrieren wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung, 2n HCl und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Einengen i. Vak. und Kühlen erhielt man 10.65 g (80.4%) kristallinen Z-Tripeptidester IV_{C_1} , Schmp. 106–108° (Sint. 102°), $[\alpha]_{D}^{25}: -14.7^{\circ}$ ($c = 5.01$ in Aceton).

f) I durch Verseifung von IV_{C_1} : Aus 8.83 g IV_{C_1} mit 22.0 ccm $n NaOH$ wie oben. Die Fraktionierung von I_{C_1} aus Essigester ergab: 1. Frakt. 1.1 g vom Schmp. 165–166° (Sintern 163°), $[\alpha]_{D}^{26}: -7.9^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{24}: -9.4^{\circ}$ ($c = 3.9$ in Methanol), 2. Frakt. 3.45 g, Schmp. 164–166° (Sintern 163°), $[\alpha]_{D}^{27}: -8.3^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{24}: -9.1^{\circ}$ (c wie 1. Frakt.), 3. Frakt. 1.06 g, Schmp. 152–153.5° (161°), $[\alpha]_{D}^{27}: -7.5^{\circ}$, 4. Frakt. 0.276 g, Schmp. 149.5° (nach Erstarren erneuter Schmp. 156 bis 157°), $[\alpha]_{D}^{26}: -8.2^{\circ}$, 5. Frakt. 0.456 g, Schmp. 148–150°, $[\alpha]_{D}^{27}: -2.5^{\circ}$, 6. Frakt. 2.0 g erstarrendes Öl, $[\alpha]_{D}^{27}: +3.8^{\circ}$.

7) Z-Glycyl-L-alanin-methylester: Die PA-Verbindung aus 2.78 g L-Alanin-methylester-hydrochlorid in 15 ccm Pyridin und 0.88 ccm PCl_3 wurde mit 4.18 g Z-Glycin gekuppelt. Ausb. 4.10 g Z-Dipeptidester als nicht kristallisierendes Öl.

8) Z-Glycyl-L-Ala-OH (XIV): Aus Z-Glycyl-L-Ala-OCH₃ (4.1 g) durch Verseifung in 40 ccm Dioxan mit 14.5 ccm $n NaOH$. Nach Kristallisation aus Essigester 3.4 g (87%) XIV vom Schmp. 130–131° (Lit.: 133°¹¹⁾, 147–153°¹²⁾, 183–185°⁹⁾. $[\alpha]_{D}^{25}: -9.1^{\circ}$ ($c = 4.0$ in Äthanol) (Lit.: $[\alpha]_{D}^{19}: -9.5^{\circ}$ ⁷⁾, -9.3° ¹³⁾).

10) E. TASCHNER, T. SOKOLWSKA, J. F. BIERNAT, A. CHIMIAK, C. WASIELEWSKI und B. RZESZOTARSKA, Liebigs Ann. Chem. 663, 197 [1963]; Peptides (Proceedings V. European Symposium Oxford 1962), S. 109, 113. Pergamon Press, Oxford 1963.

11) D. W. CLAYTON, J. A. FARRINGTON, G. W. KENNER und J. M. TURNER, J. chem. Soc. [London] 1957, 1398.

12) F. WEYGAND und W. STEGLICH, Chem. Ber. 93, 2983 [1960].

13) L. HESLINGER und J. F. ARENS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 76, 982 [1957].

9) *Z-Glycyl-L-alanyl-L-phenylalanin-äthylester (XIII)*

a) *PA-Methode, Weg B (XIII_B)*: Durch Kupplung der *PA-Verbindung XV* aus 4.58 g *L-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid* in 30 ccm Pyridin und 0.88 ccm *PCl₃* mit 5.62 g *Z-Glycyl-L-alanin (XIV)*, gelöst in 30 ccm Pyridin. Rohausb. 6.78 g (74.5%) *Z-Tripeptidester XIII_B*, der aus Essigester/Petroläther fraktioniert wurde. 1. Frakt. 3.39 g, Schmp. 122–123° (Sintern 120.5°), $[\alpha]_D^{25}$: −24.4°, 2. Frakt. 2.35 g, Schmp. 108–109° (114°), $[\alpha]_D^{25}$: −3.21°, 3. Frakt. 0.47 g, Schmp. 104–106° (114°), $[\alpha]_D^{25}$: −2.2°, 4. Frakt. 0.43 g, Schmp. 104–106° (114°), $[\alpha]_D^{25}$: −1.96°, 5. Frakt. 0.140 g nicht kristallisierender Rest ($c = 2.15, 0.79, 0.78$ und 0.75 in Methanol).

$C_{24}H_{29}N_3O_6$ (455.5) Ber. C 63.28 H 6.42 N 9.23 Gef. C 63.29 H 6.56 N 9.20

b) *Z-Glycyl-L-alanyl-L-phenylalanin (XI) durch Verseifung von XIII_B*: Aus 2.27 g *XIII_B*, 1. Frakt., in 30 ccm Dioxan mit 5.50 ccm *n NaOH* als Öl, das aus Essigester kristallisierte (*XI_B*). 1. Frakt. 1.4 g, Schmp. 163–164° (Sintern 162°), $[\alpha]_D^{25}$: −19.81°, 2. Frakt. 0.128 g, Schmp. 150.5–152°, $[\alpha]_D^{25}$: −15.5° ($c = 1.91$ in Methanol).

$C_{22}H_{25}N_3O_6$ (427.5) Ber. C 61.81 H 5.90 N 9.83 Gef. C 61.63 H 5.95 N 9.83

c) *Z-L-Alanyl-L-phenylalanin-äthylester*: Durch Kupplung der *PA-Verbindung XV* aus 2.29 g *L-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid* in 25 ccm Pyridin und 0.44 ccm *PCl₃* mit 2.23 g *Z-L-Alanin* in 10 ccm Pyridin. Rohprodukt: 3.663 g Kristalle vom Schmp. 90–91°, aus Essigester Schmp. 91–92° (Lit.⁹⁾: 90.5–91.5°.

d) *L-Alanyl-L-phenylalanin-äthylester-hydrochlorid*: Aus 1.92 g *Z-L-Ala-L-Phe-OC₂H₅* in 150 ccm Methanol und 1 ccm 5*n HCl* durch Hydrieren wie unter 3). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen verblieben 1.50 g des hygroskopischen *Hydrochlorids*.

e) *XIII nach Weg A, PA-Methode (XIII_A)*: Aus 1.50 g *L-Ala-L-Phe-OC₂H₅·HCl* in 20 ccm Pyridin und 0.22 ccm *PCl₃* durch Kupplung mit 1.45 g *Z-Glycin* in 20 ccm Pyridin. Rohprodukt 1.94 g Öl, das aus Essigester Kristalle vom Schmp. 119–120° gab. Misch-Schmp. mit Frakt. 1 aus 9a) 120–122°, Ausb. 90%.

$C_{24}H_{29}N_3O_6$ (455.5) Ber. C 63.28 H 6.42 N 9.23 Gef. C 63.49 H 6.40 N 9.16

f) *XI durch Verseifung von XIII_A*: Aus *XIII_A* (1.13 g) in 20 ccm Dioxan mit 2.8 ccm *n NaOH*, Rohprodukt zunächst ölig, aus Essigester kristallisiert. 1. Frakt. 0.320 g, Schmp. 160–161°, $[\alpha]_D^{25}$: −20.58°, 2. und 3. Frakt. 0.105 und 0.297 g vom Schmp. 158–159°, $[\alpha]_D^{25}$: −20.51 und 20.34° ($c = 1.93$ in Methanol), 4. Frakt. 0.126 g öriger, mit Kristallen durchsetzter Rückstand, der nicht weiter aufgearbeitet wurde. [91/65]