

auf die optische Reinheit besonderen Wert legen mußten, schien es uns erwünscht, diese Frage an einem breiteren Material zu prüfen. Wir haben daher eine größere Anzahl optisch-aktiver Dipeptide hergestellt, die vor uns von anderen Autoren mittels anderer Verfahren bereits synthetisch aufgebaut worden waren. Die vorliegende Arbeit bestätigt eindeutig, daß die Synthese von optisch-aktiven Carbobenzoyldipeptidestern, gleichgültig ob Kopf- oder Endkomponente optisch aktiv sind, ohne jedwede Racemisierung verläuft, wenn die von der Goldschmidt-Schule angegebenen Standardbedingungen (Bildung der Phosphorazokörper aus Aminosäureester-hydrochloriden und Phosphortrichlorid in Pyridin und Umsetzung dieser mit Carbobenzoyl-aminosäuren unter drei- bis vierstündigem Erwärmen im Wasserbad) eingehalten werden. In allen Fällen standen die ermittelten spezifischen Drehwerte der freien Dipeptide, die schließlich nach üblicher alkalischer Verseifung der Carbobenzoyl-ester und folgender hydrogenolytischer Entacylierung in chromatographisch vollkommen reinem Zustand erhalten wurden, in bester Übereinstimmung mit den Ergebnissen speziell der neueren Literatur; für L-Valyl-glycin und L-Leucyl-glycin wurden gegenüber älteren Angaben erheblich höhere Werte gefunden (s. Tab. 1). Bei der Synthese von Tripeptiden dagegen ist, wie in der folgenden Arbeit gezeigt wird, in bestimmten Fällen mit Racemisierungen zu rechnen.

Tab. 1. Spezif. Drehwerte der dargestellten optisch-aktiven Dipeptide im Vergleich mit Literaturangaben

Peptid	Ausb. %	[α] _D /t°C (c = 2, H ₂ O)	
		Gef.	Lit.
H-Ala-Gly-OH-(L)	96	+51.44°/17	+50.6°/25 ³⁾ +50.3°/18 *) ⁴⁾ +49.1°/22 *) ⁵⁾
H-Val-Gly-OH-(L)	80	+102°/18	+93.6° ⁶⁾
H-Leu-Gly-OH-(L)	72	+90.1°/17	+85.8°/24 ⁷⁾ +81.5—86°/20 ⁸⁾
H-Prol-Gly-OH-(L)	88	-22.5°/19	-22.77°/20 ⁹⁾
H-Lys-Gly-OH-(L)-HCl	78	+69.2°/22	+69.1°/24 ¹⁰⁾
H-Gly-Phe-OH-(L)	88	+42.2°/17	+41.5°/25 ^{11, 12)} +42.0°/20 ¹³⁾
H-Gly-Lys-OH-(L)-HCl	93	-13.0°/20 **)	-12.8°/25 **) ¹⁰⁾
H-Gly-Asp-OH-(L)	80	+12.6°/23	+12.52°/25 ¹¹⁾ +11.1°/20 ¹⁴⁾

*) c=10; **) in nHCl.

- 3) M. BERGMANN und L. ZERVAS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **175**, 154 [1928].
- 4) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 850 [1908].
- 5) J. L. BAILEY, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3461.
- 6) E. FISCHER und H. SCHEIBLER, Liebigs Ann. Chem. **363**, 136 [1908].
- 7) M. BERGMANN, L. ZERVAS und J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry **111**, 225 [1935].
- 8) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2893 [1906].
- 9) H. ABDERHALDEN und H. NIENBURG, Fermentforschung **13**, 573 [1933].
- 10) E. BRAND, B. F. ERLANGER, H. SACHS und J. POLATNICK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3510 [1951].
- 11) J. P. GREENSTEIN, S. M. BIRNBAUM und M. C. OTEY, J. biol. Chemistry **204**, 307 [1953].
- 12) D. BEN ISHAI, J. org. Chemistry **19**, 62 [1954].
- 13) E. FISCHER und W. SCHOELLER, Liebigs Ann. Chem. **357**, 1 [1907].
- 14) E. FISCHER und A. FIEDLER, Liebigs Ann. Chem. **375**, 181 [1910].

Im Hinblick auf die negativen Ergebnisse von ANDERSON und Mitarbb.¹⁵⁾ möchten wir die durchwegs ausgezeichneten Ausbeuten und den hervorragenden Reinheitsgrad der Carbobenzoxy-dipeptidester ausdrücklich hervorheben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

1. *Carbobenzoxy-L-alanyl-glycin-äthylester*: Zu 10.3 g *Glycinester* in 150 ccm trockenem Pyridin ließ man unter Eiskühlung und Rühren 4.36 ccm reinstes Phosphor(III)-chlorid in 25 ccm Pyridin zutropfen. Nach kurzem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurden 22.5 g *Carbobenzoxy-L-alanin*¹⁶⁾ auf einmal zugegeben und die Mischung 3 Stdn. unter Rühren am Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten (eventuell ist von ausgeschiedener poly-metaphosphoriger Säure abzufiltrieren; die spätere Aufarbeitung wird dadurch oft wesentlich erleichtert) entfernte man das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation bei 40–50°; der Rückstand wurde zwischen Essigester und verd. Salzsäure verteilt, so daß die wäßrige Schicht kongosauer reagierte. Nach Trennen der Phasen extrahierte man die organische sorgfältig mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, um nicht umgesetzte bzw. wenig überschüssige Carbobenzoxy-aminosäure zu entfernen. Die mit Wasser gewaschene Essigesterlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet; nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man den Carbobenzoxy-peptidester in langen, schneeweißen Nadeln. Ausb. 26.8 g (87 % d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 100°.

$C_{15}H_{20}N_2O_5$ (308.3) Ber. C 58.43 H 6.54 N 9.09 Gef. C 58.58 H 6.55 N 9.20

2. *Carbobenzoxy-L-alanyl-glycin*: 6.16 g *Carbobenzoxy-dipeptidester*, gelöst in 20 ccm Dioxan, wurden mit 20 ccm *n* NaOH versetzt und 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit 20 ccm *n* HCl nahm man das ausgefallene Öl in Essigester auf, extrahierte mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und führte nach Ansäuern erneut in Essigester über. Nach Säurefreiwaschen und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt; der Rückstand kristallisierte aus Essigester/Petroläther, Schmp. 132°. Ausb. 4.9 g (88 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $-17.4 \pm 0.2^\circ$ ($c = 5$; Alkohol).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280.3) Ber. C 55.71 H 5.75 N 10.0 Gef. C 55.40 H 6.06 N 10.25

3. *L-Alanyl-glycin*: 2 g *Carbobenzoxy-dipeptid* in wäßrigem Methanol wurden in einer offenen Schüttelbirne in Gegenwart von 0.2 g Palladiumschwarz und 0.2 ccm Eisessig mit *Wasserstoff* behandelt. Nach Ende der Kohlendioxid-Entwicklung filtrierte man vom Katalysator ab; das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne gedampft (35° Badtemperatur). Der Rückstand kristallisierte nach Aufnehmen in wenig heißem Wasser und Zufügen von absol. Alkohol in farblosen, zu Sternchen vereinigten Kristallen. $[\alpha]_D^{25}$: $+51.44 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; H₂O). Ausb. 0.98 g (96 % d. Th.).

$C_5H_{10}N_2O_3$ (146.1) Ber. C 41.09 H 6.89 N 19.17 Gef. C 40.87 H 6.90 N 19.16

4. *L-Alanyl-glycin-äthylester-hydrochlorid*: 6.16 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* in 150 ccm absol. Alkohol wurden in Gegenwart von 0.5 g Palladiumschwarz und 2 ccm 10*n* HCl hydriert. Das Filtrat wurde unter Zusatz von absol. Benzol i. Vak. zum Sirup eingengt; aus heißem absol. Alkohol + Äther kristallisierte das Ester-hydrochlorid in langen farblosen Nadeln: Schmp. 156°. Ausb. 4.1 g (98 % d. Th.).

$C_7H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (210.7) Ber. C 39.91 H 7.18 N 13.29 Cl 16.83
Gef. C 40.05 H 7.19 N 13.23 Cl 16.8

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden im Untersuchungslabor der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik durchgeführt.

¹⁵⁾ G. W. ANDERSON, J. BLODINGER, R. W. YOUNG und A. D. WELCHER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5304 [1952].

¹⁶⁾ M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

5. *Carbobenzoxy-L-valyl-glycin-äthylester*: 12.75 g *Carbobenzoxy-L-valin* wurden mit der Phosphorazolösung aus 5.15 g *Glycinester* und 2.18 ccm Phosphor(III)-chlorid in 120 ccm Pyridin wie unter 1. umgesetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung unter Eiskühlung behandelt, wobei der *Carbobenzoxy-peptidester* kristallisierte. Das mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschene und getrocknete Produkt kristallisierte aus Essigester/Petroläther: Schmp. 166°. Ausb. 14.8 g (88 % d. Th.).

$C_{17}H_{24}N_2O_5$ (336.4) Ber. C 60.70 H 7.19 N 8.33 Gef. C 60.85 H 7.21 N 8.30

6. *Carbobenzoxy-L-valyl-glycin*: 10.1 g *Carbobenzoxy-peptidester* wurden mit 30 ccm *n* NaOH in 30 ccm Dioxan wie unter 2. verseift. Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde mit Essigester ausgeschüttelt und dann unter Eiskühlung mit 31 ccm *n* HCl versetzt. Der abfiltrierte Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und KOH getrocknet. Farblose Nadeln aus Methanol/Wasser: Schmp. 146°; $[\alpha]_D^{25}$: $-24.2 \pm 0.2^\circ$ ($c = 5$, Methanol). Ausb. 8.8 bis 9.1 g (95–99 % d. Th.).

$C_{15}H_{20}N_2O_5$ (308.3) Ber. C 58.43 H 6.54 N 9.09 Gef. C 58.37 H 6.54 N 9.02

7. *L-Valyl-glycin*: 2 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden wie unter 3. hydriert und aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup wurde in wenig heißem wäßrigem Methanol aufgenommen und mit warmem absol. Alkohol und Äther versetzt: Farblose Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: $+102 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; H_2O). Ausb. 0.9 g (80 % d. Th.).

$C_7H_{14}N_2O_3$ (174.2) Ber. C 48.26 H 8.2 N 16.08 Gef. C 48.52 H 8.1 N 16.05

8a) *Carbobenzoxy-L-leucyl-glycin-äthylester*: Aus 37 g *Carbobenzoxy-L-leucin* (Sirup), 18.65 g *Glycinester-hydrochlorid* und 5.81 ccm Phosphor(III)-chlorid in 400 ccm Pyridin, wie unter 1. beschrieben, erhalten. Kristallisiert aus Essigester/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 104–105°. Ausb. 41 g (88 % d. Th.).

$C_{18}H_{26}N_2O_5$ (350.4) Ber. C 61.70 H 7.48 N 8.0 Gef. C 61.96 H 7.40 N 8.1

8b) *Carbobenzoxy-DL-leucyl-glycin-äthylester*: Aus 60 g kristallisiertem *Carbobenzoxy-DL-leucin*, 30.8 g *Glycinester-hydrochlorid* und 9.6 ccm Phosphor(III)-chlorid in 750 ccm Pyridin erhalten. Nadeln aus Essigester/Petroläther: Schmp. 92–93°. Ausb. 62.5 g (82 % d. Th.).

$C_{18}H_{26}N_2O_5$ (350.4) Ber. C 61.7 H 7.48 N 8.0 Gef. C 62.0 H 7.68 N 8.07

9a) *Carbobenzoxy-L-leucyl-glycin*: 7 g *Carbobenzoxy-ester* in 25 ccm Dioxan wurden mit 20 ccm *n* NaOH wie unter 2. verseift und aufgearbeitet. Farblose Prismen aus Essigester/Petroläther: Schmp. 117°. Ausb. 5.5–6.1 g (85–97 % d. Th.).

$C_{16}H_{22}N_2O_5$ (322.4) Ber. C 59.61 H 6.88 Gef. C 59.39 H 6.81

9b) *Carbobenzoxy-DL-leucyl-glycin*: 59.5 g *Carbobenzoxy-ester* wurden in 200 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 ccm Wasser mit 150 ccm *n* NaOH in Portionen zu 1 ccm unter Kontrolle des Laugenverbrauches mit Thymolphthalein als Indikator bei Raumtemperatur und unter Rühren verseift. Nach Ansäuern der Lösung entfernte man den größten Teil des Methanols i. Vak. und arbeitete dann wie üblich auf. Farblose Kristalle aus Essigester/Petroläther: Schmp. 162°. Ausb. 51.6 g (92 % d. Th.).

$C_{16}H_{22}N_2O_5$ (322.4) Ber. C 59.61 H 6.88 N 8.69 Gef. C 59.33 H 6.87 N 8.61

10a) *L-Leucyl-glycin*: 3 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden wie bei 3. in das freie Peptid übergeführt. Aus heißem wäßrigem Methanol + absol. Alkohol farblose Nadeln. Ausb. 1.25 g (72 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+90.1 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; H_2O).

$C_8H_{16}N_2O_3$ (188.2) Ber. C 51.06 H 8.51 N 14.89 Gef. C 50.98 H 8.50 N 14.90

Beim Behandeln des Rohproduktes mit absol. Alkohol und Aceton und Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. wurde ein Produkt erhalten, dessen Analysendaten einer Schiffschen Base aus Peptid und Aceton entsprachen: $[\alpha]_D^{25}$: -21° ($c = 2$; H_2O).

$C_{11}H_{20}N_2O_3$ (228.3) Ber. C 57.87 H 8.83 N 11.42 Gef. C 57.64 H 8.85 N 11.60

10b) *DL-Leucyl-glycin*: 40.3 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden wie unter 3. in das freie Peptid übergeführt. Farblose derbe Kristalle aus heißem Wasser + Alkohol. Ausb. 20.8 g (83 % d. Th.).

$C_8H_{16}N_2O_3$ (188.2) Ber. C 51.06 H 8.51 N 14.89 Gef. C 51.40 H 8.65 N 15.07

11. *Carbobenzoxy-L-prolyl-glycin-äthylester*: Aus 19.5 g kristallisiertem *Carbobenzoxy-L-prolin* und der Phosphorazolösung aus 7.95 g *Glycinester* und 3.4 ccm Phosphor(III)-chlorid in 100 ccm Pyridin, wie unter 1. beschrieben, hergestellt. Fast farbloses Öl. Ausb. 23.4 bis 24.2 g (91–94 % d. Th.).

12. *Carbobenzoxy-L-prolyl-glycin*: 23.45 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* in 70 ccm Dioxan wurden wie unter 2. mit 70 ccm *n* NaOH verseift und aufgearbeitet. Fast farbloses Öl, das nach längerem Aufbewahren im Exsikkator über P_2O_5 kristallin erstarrte. Farblose Nadeln aus Essigester/Petroläther: Schmp. $122-123^\circ$. Ausb. 18.1 g (85 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $-63.2 \pm 0.5^\circ$ ($c = 5$; Methanol).

$C_{15}H_{18}N_2O_5$ (306.3) Ber. C 58.81 H 5.92 N 9.15 Gef. C 58.66 H 5.97 N 9.25

13. *L-Prolyl-glycin*: 2 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden wie unter 3. hydriert und aufgearbeitet. Lange, sehr flache Stäbchen aus heißem Wasser + Alkohol. $[\alpha]_D^{25}$: $-22.5 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; H_2O). Ausb. 1.1 g (88 % d. Th.).

$C_7H_{12}N_2O_3$ (172.2) Ber. C 44.20 H 7.37 N 14.75 Gef. C 44.48 H 7.27 N 14.81

Da das Dipeptid mit 1 Mol. Wasser kristallisiert, wurde zur Ausbeutebestimmung, Analyse bzw. Ermittlung des Drehwertes i. Hochvak. bei 78° über P_2O_5 zur Gewichtskonstanz getrocknet.

14. *Dicarbobenzoxy-L-lysyl-glycin-äthylester*: Aus 21.5 g *Dicarbobenzoxy-L-lysin* und der Phosphorazolösung aus 5.15 g *Glycinester* und 2.18 ccm Phosphor(III)-chlorid in 100 ccm Pyridin nach Verfahren I. hergestellt. Farblose Nadelchen aus Essigester/Petroläther. Ausb. 20.2 g (81 % d. Th.).

$C_{26}H_{33}N_3O_7$ (499.4) Ber. C 62.51 H 6.66 N 8.41 Gef. C 62.43 H 6.72 N 8.68

15. *Dicarbobenzoxy-L-lysyl-glycin*: 18.5 g *Carbobenzoxy-peptidester* in 80 ccm Dioxan + 20 ccm Wasser wurden mit 37 ccm *n* NaOH, wie unter 2. angeführt, verseift und aufgearbeitet. Farblose Kristalle aus Essigester/Petroläther: Schmp. 160° . $[\alpha]_D^{25}$: $-11.4 \pm 0.2^\circ$ ($c = 5$; Alkohol) (Lit.¹⁷⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -11.4°). Ausb. 15.8 g (90 % d. Th.).

$C_{24}H_{29}N_3O_7$ (471.5) Ber. C 61.13 H 6.20 N 8.91 Gef. C 61.09 H 6.24 N 8.92

16. *L-Lysyl-glycin-hydrochlorid*: 2.35 g *Carbobenzoxy-peptid* in 70-proz. Methanol wurden in Gegenwart von 5 ccm *n* HCl wie unter 3. hydriert und aufgearbeitet. Farblose Kristalle aus heißem Wasser + Alkohol. Ausb. 0.93 g (78 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+69.2 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; H_2O).

$C_8H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$ (239.7) Ber. C 40.08 H 7.57 N 17.53 Gef. C 39.95 H 7.65 N 17.7

17a) *Carbobenzoxy-glycyl-L-phenylalanin-äthylester*: 4.2 g *Carbobenzoxy-glycin* wurden mit der Phosphorazolösung aus 4.4 g *L-Phenylalanin-ester-hydrochlorid* und 0.84 ccm Phosphor(III)-chlorid in 75 ccm Pyridin umgesetzt. Ausb. 6.6 g (90 % d. Th.) an fast farblosem Öl.

17b) *Carbobenzoxy-glycyl-DL-phenylalanin-äthylester*: Der *Carbobenzoxy-dipeptidester* wurde nach den Angaben von GOLDSCHMIDT und LAUTENSCHLAGER¹⁾ hergestellt. Ausb. 81 % d. Th., Schmp. 92° in Übereinstimmung mit den genannten Autoren.

¹⁷⁾ M. BRENNER und C. H. BURCKHARDT, *Helv. chim. Acta* **34**, 1070 [1951].

¹⁸⁾ K. HOFMANN und M. BERGMANN, *J. biol. Chemistry* **134**, 225 [1940].

18a) *Carbobenzoxy-glycyl-L-phenylalanin*: 3.85 g ölicher *Carbobenzoxy-ester* in 15 ccm Methanol wurden mit 10.5 ccm *n* NaOH wie üblich verseift. Nach Ansäuern entfernte man den größten Teil des Methanols i. Vak. und arbeitete dann, wie unter 2. beschrieben, auf. Farblose Platten aus Essigester/Äther. Ausb. 3.1 g (87 % d. Th.). Schmp. 125–126°; $[\alpha]_D^{20}$: +39.8 ± 0.5° (*c* = 2; Alkohol) (Lit.¹⁸⁾: $[\alpha]_D^{25}$: +38.5°.

$C_{19}H_{20}N_2O_5$ (356.4) Ber. C 64.03 H 5.66 N 7.86 Gef. C 63.99 H 5.61 N 7.65

18b) *Carbobenzoxy-glycyl-DL-phenylalanin*: 19.2 g *Carbobenzoxy-peptidester* in 100 ccm Dioxan wurden mit 100 ccm *n* NaOH verseift. Beim Ansäuern fiel das *Carbobenzoxy-peptid* als Öl, das beim Schütteln kristallin erstarrte. Zur Reinigung wurde in Essigester gelöst, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die wäßrige Phase angesäuert und das ausgeschiedene Produkt erneut mit Essigester aufgenommen. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man aus Essigester/Petroläther farblose Nadeln: Schmp. 161° (Lit.¹⁾: 161°). Ausb. 16.6 g (93 % d. Th.)^{*}.

19a) *Glycyl-L-phenylalanin*: 2 g *Carbobenzoxy-peptid* wurden, wie unter 3. beschrieben, in das freie Peptid übergeführt. Dieses kristallisierte aus wenig heißem Wasser + Alkohol in langen farblosen Nadeln. Ausb. 1.1 g (88 % d. Th.). $[\alpha]_D^{17}$: +42.4 ± 0.5° (*c* = 2; H₂O).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.43 H 6.35 N 12.61 Gef. C 59.16 H 6.22 N 12.72

19b) *Glycyl-DL-phenylalanin*: Analog der L-Verbindung wurden 7.13 g *Carbobenzoxy-peptid* entacyliert; das Peptid aus heißem Wasser + Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (80 % d. Th.).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.43 H 6.35 N 12.61 Gef. C 59.20 H 6.31 N 12.44

20. *Carbobenzoxy-glycyl-[ε-carbobenzoxy-L-lysin]-methylester*: 6.6 g *Carbobenzoxy-glycin* wurden mit der Phosphorazolösung aus 8.28 g *ε-Carbobenzoxy-L-lysin-methylester-hydrochlorid*^{19,20} und 1.09 ccm Phosphor(III)-chlorid in 150 ccm Pyridin umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung (siehe 1.) ergab farblose Nadeln, die aus Essigester/Petroläther umkristallisiert wurden: Schmp. 97–98°. Ausb. 10.7 g (89 % d. Th.).

$C_{25}H_{28}N_3O_7$ (485.5) Ber. C 61.84 H 6.44 N 8.66 Gef. C 61.60 H 6.38 N 8.74

21. *Carbobenzoxy-glycyl-[ε-carbobenzoxy-L-lysin]*: 4.85 g *Carbobenzoxy-peptidester* in 20 ccm Dioxan wurden mit 10 ccm *n* NaOH wie üblich verseift. Nach dem Aufarbeiten hinterblieb ein Rückstand, der aus Essigester/Petroläther als feiner kristalliner Niederschlag anfiel: Schmp. 77°. Ausb. 4.2 g (88 % d. Th.).

$C_{24}H_{26}N_3O_7$ (471.5) Ber. C 61.13 H 6.20 N 8.91 Gef. C 61.35 H 6.28 N 8.72

22. *Glycyl-L-lysin-hydrochlorid*: 1.87 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden in Gegenwart von 4 ccm *n* HCl, wie unter 2. beschrieben, entacyliert. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierte der Rückstand nach Aufnehmen in heißem, verdünntem Methanol und vorsichtigem Zusatz von Alkohol + Äther. Ausb. 0.88 g (93 % d. Th.); $[\alpha]_D^{20}$: -13.0 ± 0.5° (*c* = 2; 0.5 *n* HCl).

$C_8H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$ (239.7) Ber. N 17.53 Gef. N 17.53

23. *L-Asparaginsäure-dimethylester-hydrochlorid*: 13.3 g *L-Asparaginsäure* wurden mit 150 ccm *n* methanol. HCl über Nacht stehengelassen; anschließend wurde i. Vak. zur Trockne

^{*}) Eine von GOLDSCHMIDT und LAUTENSCHLAGER¹⁾ gegebene Verseifungsvorschrift liefert nur 75 % Ausbeute.

¹⁹⁾ M. BERGMANN, L. ZERVAS und W. F. ROSS, J. biol. Chemistry **111**, 245 [1935].

²⁰⁾ S. G. WALEY und J. WATSON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 475.

eingedampft. Dieses Verfahren wurde dreimal wiederholt, beim letzten Mal kurz auf 40 bis 50° erwärmt. Farblose Kristalle aus Methanol/Äther: Schmp. 116–117°. Ausb. 16 g (86 % d. Th.).

24. *Carbobenzoxy-glycyl-L-asparaginsäure-dimethylester*: 9.88 g *L-Asparaginsäure-dimethylester-hydrochlorid* wurden in 100 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2.18 ccm Phosphor(III)-chlorid mit 11 g *Carbobenzoxy-glycin* umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Öl. Ausb. 17.2 g (95 % d. Th.).

25. *Carbobenzoxy-glycyl-L-asparaginsäure*: 17.2 g öliges *Carbobenzoxy-dipeptidester* in 100 ccm Dioxan wurden mit 100 ccm *n* NaOH während 40 Min. verseift. Nach üblicher Aufarbeitung hinterblieb ein Sirup, der im Vakuumexsikkator über P₂O₅ zu einer festen, sehr hygroskopischen weißen Masse erstarrte. Ausb. 13.2 g (89 % d. Th.).

26. *Glycyl-L-asparaginsäure*: 12.6 g *Carbobenzoxy-dipeptid* wurden wie üblich entacyliert. Farblose Prismen aus Wasser + Alkohol. Ausb. 5.8 g (80 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+12.6 \pm 0.2^\circ$ ($c = 5$; H₂O), für das wasserfreie Peptid. (Lit.¹⁾; $[\alpha]_D^{25}$: $+12.52^\circ$)

C₆H₁₀N₂O₅ + H₂O (208.1) Ber. C 34.62 H 5.81 N 13.46 Gef. C 34.46 H 5.89 N 13.11

WOLFGANG GRASSMANN, ERICH WÜNSCH*) und ALFRED RIEDEL **)

Beiträge zur Peptidsynthese, II¹⁾

Die Darstellung optisch-aktiver höherer Peptide nach der Phosphorazomethode

Aus dem Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, München

(Eingegangen am 14. Dezember 1957)

Die Synthese höherer Peptide nach der Phosphorazomethode wurde eingehend studiert. Am Beispiel des Tripeptids Glycyl-phenylalanyl-alanin konnte gezeigt werden, daß bei der Synthese von Tri- und höheren Peptiden aus Carbobenzoxy-peptiden mit carboxyl-endständiger optisch-aktiver Aminosäure und Aminosäure- bzw. Peptidestern in Pyridin als Lösungsmittel teilweise Racemisierung eintritt.

Nach der von St. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER²⁾ gegebenen Standardvorschrift zur Synthese von Peptiden mit Hilfe von Phosphorazoverbindungen ist auch die Verknüpfung von Aminosäuren und Peptiden miteinander möglich. Hierbei sollte es gleichgültig sein, ob z. B. bei der Darstellung von Tripeptiden eine Carbo-

*) Dissertat., Univ. München 1955. **) Dissertat., Univ. München 1956.

1) I. Mitteil.: W. GRASSMANN und E. WÜNSCH, Chem. Ber. **91**, 449 [1958], vorstehend.

2) Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953].