

Oxydative Spaltung des n-Propyl-N-cyclohexyl-nitrons: Zu einer Lösung von 16.9 g (0.1 Mol) n-Propyl-N-cyclohexyl-nitron in 100 ccm Äther läßt man bei 20–30° 9.5 g einer 80-proz. Peressigsäure (0.1 Mol) zutropfen. Man neutralisiert nach $\frac{1}{2}$ Stde. mit Kaliumcarbonatlösung und destilliert die über Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung bei 100 Torr. Man erhält 6 g *Butyraldehyd* als Destillat und 10.5 g *Nitrosocyclohexan* vom Schmp. 118–119° (aus Cyclohexan) als Rückstand.

GÜNTER LOSSE und HORST SCHMIDT

Racematspaltung des Glycyl-DL-alanin- und Glycyl-DL-valin-äthylesters¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 31. Januar 1958)

Durch fraktionierte Kristallisation der Dipeptidäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrate aus Äthanol gelingt es, über die diastereomeren Salze die optisch aktiven Glycyl-alanin- und Glycyl-valinester mit guten Ausbeuten optisch rein darzustellen. Die gewonnenen Ester und ihre Hydrochloride können zu den Peptiden verseift oder direkt zur Synthese höherer optisch aktiver Peptide eingesetzt werden.

In vorangegangenen Mitteilungen¹⁾ ist gezeigt worden, daß sich einfache optisch aktive Dipeptide und ihre Ester, die häufig zum Aufbau höherer Polypeptide herangezogen werden, bequem durch Racematspaltung synthetischer Ester mit Dibenzoyl-D-weinsäure gewinnen lassen. Einen weiteren Beitrag hierzu soll die Spaltung des Glycyl-DL-alanin- und Glycyl-DL-valin-äthylesters liefern.

Zur Auftrennung dieser Verbindungen setzt man die DL-Peptidester-hydrochloride mit ammoniakalischem Äther²⁾ zu den freien Estern um, die in absol. äthanolischer Lösung mit Dibenzoyl-D-weinsäure im Mol.-Verhältnis des jeweiligen Hydrogentartrates vereinigt werden. Dabei ist die Konzentration des gebildeten Tartrates für jeden Peptidester eine spezifische, wenn eine gleichteilige Antipodentrennung mit guten optischen Reinheitsgraden erreicht werden soll.

Die optischen Reinheitsgrade lassen sich bei Verkürzung der Kristallisationszeit wesentlich dadurch erhöhen, daß den inaktiven Estern die doppelte der theoretisch nötigen Menge Dibenzoyl-D-weinsäure zugegeben wird. *Glycyl-L-alanin-äthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* läßt sich so mit 70 bis 80-proz. Ausbeute und einem optischen Reinheitsgrad von 70–80% als schwerer lösliche Fraktion gewinnen, der D-An-

¹⁾ IV. Mitteil. über die Racematspaltung von Peptidestern; III. Mitteil.: G. Losse, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **310**, 257 [1958]; II. Mitteil.: G. Losse, Chem. Ber. **90**, 1919 [1957].

²⁾ S. M. McELVAIN und J. F. VOZZA, J. Amer. chem. Soc. **71**, 896 [1949].

tipode kann aus der Mutterlauge in 65-proz. Reinheit isoliert werden. Aus den Ester-tartraten spaltet man die Dibenzoyl-D-weinsäure mit Äthanol/Chlorwasserstoff³⁾ ab, wobei praktisch quantitativ in entsprechenden optischen Reinheitsgraden die Esterhydrochloride der antipodischen Peptide erhalten werden. Diese können nach dem Reinigen hydrolysiert oder zum Aufbau höherer Peptide direkt eingesetzt werden.

Bei der Spaltung des *Glycyl-DL-valin-äthylesters* scheidet sich das L-Ester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat nach etwa 24 Stdn. quantitativ aus. Die optische Reinheit des hieraus gewonnenen L-Peptides beträgt 65%, die des aus der Mutterlauge erhaltenen D-Peptides 55%. Aus den einmal umkristallisierten diastereomeren Glycyl-valinester-tartraten gewinnt man die Antipoden des Peptidesters und Peptides optisch rein. Auf Grund der geringen Kristallisationsfreudigkeit der aktiven Glycyl-valinesterhydrochloride empfiehlt es sich, die Abspaltung der aktiven Hilfssäure aus den Dibenzoyltartraten hier mit Äther/Ammoniak als Ammoniumsalz vorzunehmen, wobei die freien Peptidester quantitativ und ohne Beeinträchtigung der optischen Reinheit erhalten werden.

Alle Stufen der Racematspaltung der Peptidester verlaufen mit guten Ausbeuten.

Mit den aus den Spaltungen gewonnenen optisch aktiven Peptidestern wurde nach der Methode von TH. WIELAND und B. HEINKE⁴⁾ eine Reihe noch nicht beschriebener Cbo-Tripeptide und deren Ester hergestellt.

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

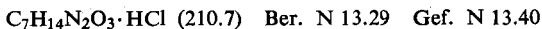
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

A. Darstellung der Ausgangsstoffe

Glycyl-DL-alanin: Aus *Chloracetylchlorid* und *DL-Alanin* nach anschließender Aminierung⁵⁾. Schmp. 223°, Ausb. 47% d. Th.

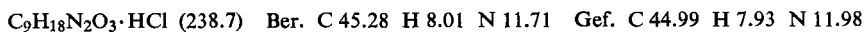
Glycyl-DL-alanin-äthylester: Durch zweimaliges Verestern mit absol. Äthanol und Chlorwasserstoff⁶⁾. Ausb. an *Hydrochlorid* 85% d. Th., Schmp. 147–148.5°.



Der freie Ester entsteht durch Suspendieren des Hydrochlorids in absol. Äther und Einleiten von trockenem Ammoniak²⁾. Ausb. 95% d. Th. Farbl., ölige Flüssigkeit, sehr feuchtigkeitsempfindlich.

Glycyl-DL-valin: Durch Umsetzung von *DL-Valin* mit *Chloracetylchlorid* und anschließende Aminierung⁷⁾. Ausb. 66% d. Th., Schmp. 238°.

Glycyl-DL-valin-äthylester: Durch zweimaliges Verestern mit absol. Äthanol und trockenem Chlorwasserstoff. Ausb. an *Hydrochlorid* 80–85% d. Th., Schmp. 145–146°.



³⁾ G. LOSSE und H. JESCHKEIT, Chem. Ber. **90**, 1275 [1957].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

⁵⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 2486 [1904].

⁶⁾ E. FISCHER und A. SCHULZE, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 943 [1907].

⁷⁾ E. FISCHER und H. SCHEIBLER, Liebigs Ann. Chem. **363**, 136 [1908].

Der freie Ester wurde, wie oben beschrieben, mit Äther/Ammoniak²⁾ in 97-proz. Ausb. gewonnen. Farblos, ölige Flüssigkeit, feuchtigkeitsempfindlich.

Dibenzoyl-D-weinsäure: Nach C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER⁸⁾. Schmp. 90°; $[\alpha]_D^{25}$: -112.1° ($c = 0.62$, in Äthanol).

B. Spaltung des Glycyl-DL-alanin-äthylesters mit Dibenzoyl-D-weinsäure

Die Lösung von 6.0 g Ester in 28 ccm wasserfreiem Äthanol wird bei Zimmertemperatur mit einer filtrierten Lösung von 26.0 g *Dibenzoyl-D-weinsäure* in 100 ccm absol. Äthanol versetzt. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Tagen haben sich 78 % des gebildeten *Glycyl-L-alanin-äthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrats* in charakteristischer Kristallform ausgeschieden. Weitere 2 g (ca. 20 %) werden durch Zugabe von 50 ccm absol. Äther als optisch unreine Zwischenfraktion entfernt. Ausb. 7.4 g; Schmp. 172–173°; $[\alpha]_D^{25}$: -86.6° ($c = 0.33$, in absol. Äthanol).

$C_{25}H_{28}N_2O_{11}$ (542.5) Ber. N 5.16 Gef. N 5.10

Die Mutterlauge wird i. Vak. weitgehend eingeeengt, die überschüss. *Dibenzoyl-D-weinsäure* mit viel absol. Äther weggelöst und dadurch gleichzeitig das *diastereomere D-Salz* ausgefällt. Ausb. 7.3 g; Schmp. 160–161°; $[\alpha]_D^{25}$: -64.5° ($c = 0.45$, in absol. Äthanol).

C. Aufarbeitung der Glycyl-alaninester-tartrate zu den Antipoden des Esterhydrochlorides, des Esters und freien Peptides

Die aus dem Spaltansatz gewonnenen *Dibenzoyltartrate* werden ohne weitere Reinigung in die Esterhydrochloride übergeführt, indem sie in wenig absol. Äthanol suspendiert und mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt werden³⁾. Nach Zugabe von Äther fallen die Esterhydrochloride aus, die nach etwa 1 Stde. in 85–90 % Ausb. abgesaugt werden.

Glycyl-alanin-äthylester-hydrochlorid:

L-Verbindung: Schmp. 174°; $[\alpha]_D^{25}$: -34.2° ($c = 0.83$, in absol. Äthanol). D-Verbindung: Schmp. 168°; $[\alpha]_D^{25}$: +28.6° ($c = 1.13$, in absol. Äthanol). Einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Äther führt zu annähernd optisch reinen Produkten: L-Verbindung: Schmp. 176°; $[\alpha]_D^{25}$: -42.0° ($c = 0.90$, in absol. Äthanol). D-Verbindung: Schmp. 171°; $[\alpha]_D^{25}$: +39.9° ($c = 0.93$, in absol. Äthanol).

Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Äther sind die optisch völlig reinen Antipoden zu gewinnen. Nach Überführen in die freien Ester²⁾ können diese zu den optisch aktiven Peptiden verseift werden. Die Hydrolyse wird mit 0.37 *n* Ba(OH)₂ 10–15 Min. bei Zimmertemperatur vorgenommen und liefert mit 80-proz. Ausbeute Peptide, die nach den Literaturangaben⁹⁾ optisch rein sind.

Esterhydrochlorid:

L-Verbindung: Schmp. 178°; $[\alpha]_D^{25}$: -45.0° ($c = 0.98$, in absol. Äthanol).

D-Verbindung: Schmp. 177°; $[\alpha]_D^{25}$: +43.8° ($c = 0.99$, in absol. Äthanol).

$C_7H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (210.6) Ber. C 39.91 H 7.17 N 13.29

L-Form Gef. C 39.70 H 7.19 N 13.50

D-Form Gef. C 39.65 H 7.33 N 13.02

Glycyl-alaninester:

L-Verbindung: $[\alpha]_D^{25}$: -41.7° ($c = 1.38$, in absol. Äthanol).

D-Verbindung: $[\alpha]_D^{25}$: +40.8° ($c = 1.01$, in absol. Äthanol).

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 2605 [1933].

⁹⁾ E. ABDERHALDEN und A. NEUMANN, Fermentforschung 14, 133 [1934]; E. ABDERHALDEN und H. SICKEL, ebenda 9, 462 [1928]; B. F. ERLANGER und E. BRAND, J. Amer. chem. Soc. 73, 3508 [1951].

Glycyl-alanin:

L-Verbindung: Schmp. 226–228°; $[\alpha]_D^{23}$: -47.5° ($c = 1.40$, in Wasser).

D-Verbindung: Schmp. 225–227°; $[\alpha]_D^{23}$: $+46.5^\circ$ ($c = 1.23$, in Wasser).

$C_5H_{10}N_2O_3$ (146.1) Ber. N 19.17 L-Form Gef. N 19.32 D-Form Gef. N 19.29

D. Spaltung des Glycyl-DL-valin-äthylesters mit Dibenzoyl-D-weinsäure

Die Lösung von 11.0 g Ester in 17 ccm absol. Äthanol wird bei Zimmertemperatur mit einer filtrierten Lösung von 41.0 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 140 ccm absol. Äthanol vereinigt. Bereits nach 2–3 Stdn. beginnt das diastereomere L-Estersalz zu kristallisieren, und nach $1\frac{1}{2}$ Tagen ist die Abscheidung des Glycyl-L-valin-äthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrats quantitativ. Ausb. 14.3 g; Schmp. 178–179°; $[\alpha]_D^{25}$: -83.1° ($c = 0.60$, in Äthanol).

$C_{27}H_{32}N_2O_{11}$ (560.5) Ber. C 57.85 H 5.75 N 4.99 Gef. C 57.85 H 5.81 N 5.17

Nach Eindampfen der Mutterlauge i. Vak. bei 35–40° Badtemp. wird durch Ätherzugabe der D-Antipode des Esters als diastereomeres Tartrat gewonnen. Ausb. 14.7 g; Schmp. 158 bis 159°; $[\alpha]_D^{25}$: -69.5° ($c = 0.66$, in Äthanol).

E. Aufarbeitung der Glycyl-valinester-tartrate

Das L- und D-Estersalz aus dem Spaltansatz wird zur Verbesserung der optischen Reinheit einmal aus absol. Äthanol umkristallisiert. Aus den gereinigten Tartraten lassen sich die antipodischen Peptide, deren Ester und Esterhydrochloride in optisch reiner Form darstellen. L-Estersalz: Ausb. 9.8 g; Schmp. 182°; $[\alpha]_D^{25}$: -87.3° ($c = 0.75$, in Äthanol). D-Estersalz: Ausb. 9.2 g; Schmp. 149–151°; $[\alpha]_D^{25}$: -64.1° ($c = 0.66$, in Äthanol).

Jeweils die Hälfte beider Dibenzoyltartrate wird nach der Alkohol/Chlorwasserstoff-Methode³⁾ in das Esterhydrochlorid übergeführt. L-Verbindung: Ausb. 1.4 g; Schmp. 109°; $[\alpha]_D^{25}$: -18.6° ($c = 2.02$, in absol. Äthanol). D-Verbindung: Ausb. 1.5 g; Schmp. 111–112°; $[\alpha]_D^{25}$: $+16.6^\circ$ ($c = 2.14$, in absol. Äthanol).

$C_9H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ (238.7) Ber. C 45.28 H 8.01 N 11.71

L-Form Gef. C 44.99 H 7.81 N 12.03

D-Form Gef. C 45.02 H 8.16 N 11.97

Zur Herstellung der freien Ester aus den Dibenzoyltartraten werden 4.5 g des jeweiligen Salzes in 200 ccm absol. Äther suspendiert, 6 ccm absol. Methanol zugegeben und 30 Min. Ammoniak eingeleitet. Nach dem Absaugen wird das Lösungsmittel bei 35° Badtemp. abdestilliert. Die Ausbeuten an freiem Ester sind quantitativ.

L-Ester: Ausb. 1.5 g; $[\alpha]_D^{25}$: -16.3° ($c = 2.02$, in absol. Äthanol).

D-Ester: Ausb. 1.6 g; $[\alpha]_D^{25}$: $+15.6^\circ$ ($c = 2.23$, in absol. Äthanol).

Die Verseifung zum Peptid wird wie beim Glycyl-alanin durchgeführt. Ausb. 70–80 % d. Th. L-Peptid: Schmp. 257–259°; $[\alpha]_D^{25}$: -20.8° ($c = 4.04$, in Wasser). D-Peptid: Schmp. 254–256°; $[\alpha]_D^{25}$: $+19.9^\circ$ ($c = 3.95$, in Wasser). E. FISCHER und H. SCHEIBLER⁷⁾ sowie P. A. LEVENE und Mitarbb.¹⁰⁾ geben für das optisch aktive Glycyl-valin die spezif. Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -19.7° bzw. $[\alpha]_D^{25}$: $\pm 20.3^\circ$ an. Nach zweimaligem Umfällen aus Wasser/Aceton liefern beide Antipoden folgende Werte:

L-Peptid: Schmp. 258–259°; $[\alpha]_D^{25}$: -21.3° ($c = 3.50$, in Wasser). D-Peptid: Schmp. 257°; $[\alpha]_D^{25}$: $+21.2^\circ$ ($c = 3.53$, in Wasser).

$C_7H_{14}N_2O_3$ (174.2) Ber. C 48.26 H 8.09 N 16.08

L-Form Gef. C 47.98 H 7.91 N 15.90

D-Form Gef. C 48.16 H 7.95 N 16.21

¹⁰⁾ P. A. LEVENE, L. A. BASS und R. E. STEIGER, J. biol. Chemistry **81**, 221 [1929].

F. Darstellung von optisch aktiven Carbobenzoxy-tripeptiden und -tripeptidestern

Durch Racematspaltung des DL-Phenylalanin-äthylesters wurde L- und D-Phenylalanin gewonnen^{3,11)}. Umsetzung mit Carbobenzoxychlorid nach C. S. SMITH und A. E. BROWN¹²⁾ führte zu den Antipoden des Cbo-Phenylalanins. Diese Verbindungen wurden mit folgenden optischen Reinheitsgraden in die weitere Synthese der Tripeptide eingesetzt:

Cbo-L-Phenylalanin: Ausb. 83 % d. Th.; Schmp. 124–125°; $[\alpha]_D^{25}$: +3.74° ($c = 3.74$, in Eisessig), entspr. 81 % opt. Reinheit.

Cbo-D-Phenylalanin: Ausb. 82 % d. Th.; Schmp. 126–128°; $[\alpha]_D^{25}$: –4.51° ($c = 3.99$, in Eisessig), entspr. 98 % opt. Reinheit.

1. *Cbo-L-Phenylalanyl-glycyl-L-alanin*: Entsprechend der Vorschrift von TH. WIELAND und B. HEINKE⁴⁾ wurden 2.99 g *Cbo-L-Phenylalanin*, 4.2 ccm Triäthylamin und 2.1 g *Glycyl-L-alanin-äthylester-hydrochlorid* ($[\alpha]_D^{25}$: –34.2° ($c = 0.83$, in Äthanol)) in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran bei –15° unter kräftigem Rühren im Laufe 1 Stde. mit einer Lösung von 0.92 ccm reinstem Phosphoroxychlorid in 5 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt. Anschließend wurde noch 3–4 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann entsprechend der Vorschrift aufgearbeitet. Ausb. 2.4 g (53 % d. Th.) *Cbo-Tripeptidester*.

Zur Verseifung wurde dieser in 200 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 15 ccm n NaOH 45 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach Aufarbeiten und Umkristallisieren erhielt man *Cbo-L-Phenylalanyl-glycyl-L-alanin* vom Schmp. 166°; $[\alpha]_D^{20}$: –10.5° ($c = 3.65$, in absol. Methanol).

$C_{22}H_{25}N_3O_6$ (427.4) Ber. C 61.81 H 5.90 N 9.82 Gef. C 61.65 H 5.93 N 9.58

2. *Cbo-D-Phenylalanyl-glycyl-D-alanin* wurde nach 1. hergestellt aus *Cbo-D-Phenylalanin* und *Glycyl-D-alanin-äthylester-hydrochlorid* der spezif. Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +32.1° ($c = 0.94$, in Äthanol). Ausb. 58 % d. Th. *Cbo-Tripeptid* vom Schmp. 167°; $[\alpha]_D^{20}$: +11.0° ($c = 2.35$, in absol. Methanol).

Gef. C 61.55 H 5.90 N 9.71

3. *Cbo-L-Phenylalanyl-glycyl-D-alanin-äthylester*: Herstellung und Aufarbeitung des Esters nach 1. aus *Cbo-L-Phenylalanin* und *Glycyl-D-alaninester-hydrochlorid* ($[\alpha]_D^{25}$: +32.1°; $c = 0.94$, in Äthanol). Ausb. 53.5 % d. Th. *Cbo-Tripeptidester* vom Schmp. 138–140° (aus Chloroform/Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{20}$: +10.9° ($c = 3.56$, in absol. Methanol).

$C_{24}H_{29}N_3O_6$ (455.5) Ber. C 63.28 H 6.41 N 9.23 Gef. C 62.99 H 6.38 N 9.38

4. *Cbo-D-Phenylalanyl-glycyl-L-alanin-äthylester*: Herstellung nach 1. aus *Cbo-D-Phenylalanin* und *Glycyl-L-alanin-äthylester-hydrochlorid* ($[\alpha]_D^{25}$: –34.2°; $c = 0.83$, in Äthanol). Ausb. 54 % d. Th. *Cbo-Tripeptidester*; Schmp. 140–141°; $[\alpha]_D^{20}$: –11.0° ($c = 4.44$, in absol. Methanol).

Gef. C 63.00 H 6.37 N 9.40

5. *Cbo-L-Phenylalanyl-glycyl-L-valin-äthylester*: Entsprechend der unter 1. angeführten Methode wurden 2.99 g *Cbo-L-Phenylalanin*, 2.02 g *Glycyl-L-valin-äthylester* ($[\alpha]_D^{25}$: –16.4°; $c = 2.02$, in absol. Äthanol), 2.8 ccm Triäthylamin und 0.92 ccm Phosphoroxychlorid in 55 ccm absol. Tetrahydrofuran umgesetzt. *Cbo-Tripeptidester*: Ausb. 2.4 g (50 % d. Th.), Schmp. 128–130°; $[\alpha]_D^{20}$: –15.5° ($c = 1.83$, in absol. Methanol).

$C_{26}H_{33}N_3O_6$ (483.5) Ber. C 64.58 H 6.88 N 8.69 Gef. C 64.28 H 6.94 N 8.88

11) W. LANGENBECK und O. HERBST, Chem. Ber. 86, 5524 [1953].

12) J. Amer. chem. Soc. 63, 2605 [1941].

6. *Cbo-D-Phenylalanyl-glycyl-D-valin-äthylester*: Herstellung nach 5. aus *Cbo-D-Phenylalanin* und *Glycyl-D-valin-äthylester* ($[\alpha]_D^{25}$: +15.6°; $c = 2.23$, in absol. Äthanol). Ausb. 50 % d. Th. *Cbo-Tripeptidester*; Schmp. 131–133°; $[\alpha]_D^{25}$: +18.3° ($c = 2.31$, in absol. Methanol).

Gef. C 64.28 H 6.97 N 8.71

GERHARD SCHRAMM und HANS WISSMANN

Peptidsynthesen mit Hilfe von Polyphosphorsäureestern

Aus dem Max-Planck-Institut für Virusforschung, Tübingen

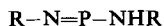
(Eingegangen am 20. Februar 1958)

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Peptidverbindungen beschrieben, das von einer Aktivierung der Aminokomponente durch während der Reaktion entstehende Polyphosphorsäureester ausgeht.

Bei der Synthese von Peptiden geht man im allgemeinen von energiereichen Derivaten aus. Die Aktivierung der Ausgangskomponenten kann entweder an der Carboxyl- oder an der Aminogruppe vorgenommen werden.

Bei der Carboxyl-Aktivierung werden unter Schutz der Aminogruppe meist gemischte Anhydride mit organischen oder anorganischen Säuren verwendet. Eine ausführliche Beschreibung neuerer Arbeiten findet sich z. B. bei TH. WIELAND und B. HEINKE¹⁾. Der Nachteil dieser Aktivierung besteht darin, daß bei der Herstellung der Säureanhydride die Gefahr der Racemisierung besteht, die wahrscheinlich über die intermediäre Bildung von Azlactonen erfolgt.

Bei der Aktivierung der Aminogruppe ist die Gefahr der Racemisierung wesentlich geringer. Für diese Aktivierung sind bisher fast ausschließlich Verbindungen des 3-wertigen Phosphors benützt worden. Bei der Phosphorazo-Methode von ST. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER²⁾ wird die Aminogruppe mit Phosphortrichlorid zur Phosphorazo-Gruppe umgesetzt:



Diese reagiert dann mit der Carboxylgruppe unter Bildung einer Säureamid-Bindung. Die Methode liefert gute Ausbeuten bei der Synthese von Oligopeptiden. Die Synthese höherer Peptide verläuft hingegen oft unbefriedigend, da die Löslichkeit der Reaktionspartner in den verwendeten Lösungsmitteln zu gering ist. Von ANDERSON und Mitarbb.^{3a-c)} wurde die Aktivierung der Aminogruppe durch Umsetzung mit Phosphorigsäure-diäthylester-chlorid oder Tetraäthylpyrophosphit vorgenommen. Die hierbei entstehenden Phosphitamide setzen sich ebenfalls ohne Racemisierung mit Carboxylgruppen unter Bildung der Säureamid-

¹⁾ Angew. Chem. **69**, 362 [1957].

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

³⁾ a) G. W. ANDERSON, J. BLODINGER, R. W. JOUNG und A. D. WELCHER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5304 [1952]; b) G. W. ANDERSON und R. W. JOUNG, ebenda **74**, 5307 [1952]; c) G. W. ANDERSON, J. BLODINGER und A. D. WELCHER, ebenda **74**, 5309 [1952].