

FRIEDRICH WEYGAND und WOLFGANG STEGLICH

N-Trifluoracetyl-aminosäuren, XII¹⁾**Peptidsynthesen****mit *N*-TFA-Aminosäure- bzw. *N*-TFA-Peptid-tritylhydraziden**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 13. Oktober 1958)

Es wird über die Verwendung von *N*-TFA-Aminosäure- bzw. *N*-TFA-Peptid-tritylhydraziden zu Peptidsynthesen berichtet. Mit Laugen erhält man daraus die Aminosäure- bzw. Peptid-tritylhydrazide und mit Säuren die *N*-TFA-Aminosäure- bzw. *N*-TFA-Peptidhydrazid-Salze, die mit salpetriger Säure die Azide liefern. Durch Vereinigung der Azide mit den Aminosäure- bzw. Peptid-tritylhydraziden entstehen *N*-TFA-Peptid-tritylhydrazide, die ihrerseits erneut am Amino- oder Carboxylende verlängert werden können.

Zur Synthese von definierten optisch aktiven Peptiden hat sich die Umsetzung von Aminosäureaziden oder Peptidaziden, deren Aminogruppen in geeigneter Weise geschützt sind, mit den Estern oder Anionen von Aminosäuren bzw. Peptiden insofern besonders bewährt, als dabei praktisch keine Racemisierung eintritt²⁾. Solche Azide wurden entweder aus den Estern über die Hydrazide oder aus den Säurechloriden durch Umsetzung mit Natriumazid oder Dicyclohexylammoniumazid³⁾ erhalten. K. HOFMANN und Mitarbb.⁴⁾ gewannen Hydrazide von Phthalyl- und Tosylaminosäuren aus den Carbobenzyloxy-hydraziden durch reduktive Abspaltung des Carbobenzyloxy-Restes.

Da von allen Aminoschutzgruppen der Trifluoracetylrest der einzige ist, der alkalisch leicht abspaltbar ist, suchten wir nach einer Schutzgruppe für die Carboxylgruppe, die nicht nur gegen Alkalien beständig und durch Säuren entfernbar ist, sondern auch leicht die Möglichkeit zur Azidbildung bietet. Diesen Anforderungen genügt der Tritylhydrazin-Rest, der unseres Wissens für einen derartigen Zweck noch nicht herangezogen wurde.

Durch Kondensation von *N*-TFA-Aminosäuren mit Tritylhydrazin⁵⁾ nach der Dicyclohexylcarbodiimid-Methode von SHEEHAN⁶⁾ oder der Phosphit-Methode von

¹⁾ XI. Mitteil.: F. WEYGAND, H. J. BESTMANN und E. KLIEGER, Chem. Ber. **91**, 1037 [1958].

²⁾ Vgl. hierzu die neueren Zusammenfassungen über Peptidsynthesen: W. GRASSMANN und E. WÜNSCH, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe **13**, 444–559, Springer Verlag, Wien 1956; M. GOODMAN und G. W. KENNER, Advances Protein Chem. **12**, 465 bis 638, Academic Press, New York 1957.

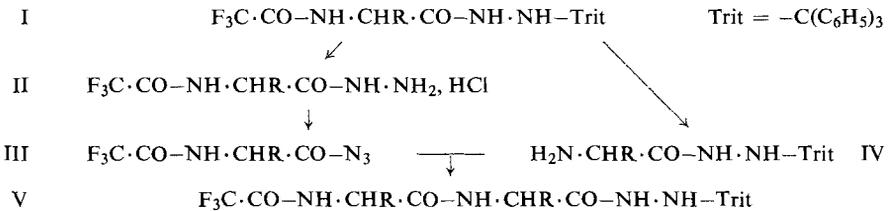
³⁾ F. WEYGAND und M. REIHER, Chem. Ber. **88**, 26 [1955]; F. WEYGAND und R. GEIGER, ebenda **90**, 634 [1957].

⁴⁾ K. HOFMANN, A. LINDEMANN, M. Z. MAGEE und N. H. KHAN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 470 [1952].

⁵⁾ H. WIELAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3021, 3025 [1909]; J. K. SENIOR, J. Amer. chem. Soc. **38**, 2718 [1916].

⁶⁾ C. SHEEHAN und G. P. HESS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1067 [1955].

ANDERSON⁷⁾ oder auch aus *N*-TFA-Aminosäure-cyanmethylestern⁸⁾ durch Umsetzung mit Tritylhydrazin entstehen die *N*-TFA-Aminosäure-tritylhydrazide (I). Aus diesen kann man erwartungsgemäß den Tritylrest leicht mit alkoholischer Salzsäure abspalten⁹⁾ und erhält die *N*-TFA-Aminosäure-hydrazid-hydrochloride (II), die in üblicher Weise in die *N*-TFA-Aminosäure-azide (III) verwandelt werden. Andererseits läßt sich aus den *N*-TFA-Aminosäure-tritylhydraziden mit alkoholischer Lauge leicht der Trifluoracetylrest entfernen, wobei die Aminosäure-tritylhydrazide (IV) erhalten werden. Die Vereinigung von III und IV liefert *N*-TFA-Dipeptid-tritylhydrazide (V). Diese können in der oben beschriebenen Weise am Amino- oder Carboxylende verlängert werden. Gerade diese Möglichkeit dürfte von besonderer Bedeutung sein.



Zur Darstellung der Dipeptid-Derivate V empfiehlt es sich, *N*-TFA-Aminosäuren mit Aminosäure-tritylhydraziden IV zu kondensieren. V kann auch aus den *N*-TFA-Aminosäure-cyanmethylestern durch Umsetzung mit IV leicht dargestellt werden.

Teilweise Racemisierung bei Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid wurde bei der Darstellung von *N*-TFA-Isoleucin-tritylhydrazid sowie bei der Dipeptidherstellung aus *N*^α-TFA-ω-Nitro-L-arginin und Aminosäure-tritylhydraziden beobachtet, worüber in anderem Zusammenhang berichtet werden soll.

Die *N*-TFA-Aminosäure- und *N*-TFA-Peptid-tritylhydrazide kristallisieren im allgemeinen gut und schmelzen unter Zersetzung nach vorherigem Sintern. Daher können die Schmelzpunkte in manchen Fällen nicht zur Charakterisierung dienen.

Eine Möglichkeit zur Befreiung der *N*-TFA-Tritylhydrazide von wasserunlöslichen Verunreinigungen, wie Dicyclohexylharnstoff, Bis-tritylhydrazin oder Triphenylcarbinol, besteht auf Grund ihrer Löslichkeit in verd. alkoholischer Natronlauge. Versetzt man die Lösung eines *N*-TFA-Aminosäure- oder *N*-TFA-Peptid-tritylhydrazids in wenig Äthanol mit 1–2 *n* NaOH und verdünnt mit Wasser, so bleibt das *N*-TFA-Tritylhydrazid gelöst. Erst nach einiger Zeit beginnt das Aminosäure- oder Peptid-tritylhydrazid auszufallen. Neutralisiert man die Lösung mit Essigsäure, so fällt das *N*-TFA-Tritylhydrazid in gut krist. Form wieder aus. Auf diese Weise kann es durch

⁷⁾ G. W. ANDERSON, A. D. WELCHER und R. W. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. **73**, 501 [1951]; mit „Äthylenchlorophosphit“ R. W. YOUNG, K. H. WOOD, R. J. JOYCE und G. W. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2126 [1956].

⁸⁾ F. WEYGAND und W. SWODENK, Chem. Ber. **90**, 639 [1957]; Cyanmethylester als aktivierte Ester wurden von R. SCHWYZER und Mitarbb., Helv. chim. Acta **38**, 69, 80, 83 [1955], in die Peptidchemie eingeführt.

⁹⁾ Analog der Abspaltung des Tritylrestes aus *N*-Trityl-aminosäuren, B. HELFERICH, L. MOOG und G. JÜNGER, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 872 [1925]; A. HILLMANN-ELLIES, G. HILLMANN und H. JATZKEWITZ, Z. Naturforsch. **8b**, 445 [1953]; G. AMIARD, R. HEYMES und L. VELLUZ, Bull. Soc. chim. France (5) **22**, 1464 [1955]; L. ZERVAS und D. M. THEODOROPOULOS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1359 [1956].

N-TFA-Aminosäure- und N-TFA-Peptid-tritylhydrazide

Nr.	N-TFA-Aminosäure-tritylhydrazide von	Ausb. ¹⁾ %	Schmp. ²⁾ (Zers.) °C	Optische Drehung			Lösungsmittel	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				[α] _D ²⁰	t _D ²⁰	c			C	H	N
1	Glycin	58–62 (1) 50 (2)	180	—	—	—	—	C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ (427.4)	Ber. 64.64	4.71	9.82
2	L-Alanin	67–75 (1)	211–212	–48.9	20	2.7	Tetra- hydrofuran	C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ (441.4)	Ber. 65.30	5.02	9.52
3	DL-Alanin	58 (2)	204	—	—	—	—	C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ (441.4)	Ber. 65.30	5.02	9.52
4	L-Valin	51–60 (1)	174	–36	20	1.5	Äthanol	C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ (469.5)	Ber. 66.49	5.58	8.95
5	L-Prolin	69 (1)	171	–46	23	3.0	Tetra- hydrofuran	C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ (469.5)	Ber. 66.82	5.19	8.99
6	L-Leucin	40 (1)	170–171	–34	20	1.5	Äthanol	C ₂₇ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ (483.5)	Ber. 67.06	5.80	8.69
7	N ^ε -Tosyl-L-lysin	76 (1)	98–103	–20.4	26	1.1	Äthanol	C ₃₁ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₄ S (652.7)	Ber. 62.56	5.40	8.58
									Gef. 62.77	5.71	8.59
8	N-TFA-Dipeptid-tritylhydrazide von Glycyl-glycin	60 (1) 64 (2)	209–212	—	—	—	—	C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ (484.5)	Ber. 61.98	4.79	11.57
9	Glycyl-L-alanin	63 (2)	206–207 (Sintern ab 201)	–25.5	23	1.3	Tetra- hydrofuran	C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ (498.5)	Ber. 62.64	5.05	11.24
10	Glycyl-DL-alanin	71 (2)	198–200	—	—	—	—	C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ (498.5)	Ber. 62.64	5.05	11.24
11	L-Prolyl-L-valin	85 (1)	138–140	–48.8	26	1.0	Äthanol	C ₃₁ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₃ (566.6)	Ber. 62.18	5.18	10.96
									Ber. 65.71	5.54	9.90
									Gef. 65.45	5.97	9.93
12	N-TFA-Tritylhydrazide der höheren Peptide Glycyl-L-alanyl-glycyl-L-alanin	57 (4)	210–215	–55	22	1.0	Tetra- hydrofuran	C ₃₁ H ₃₁ F ₃ N ₆ O ₃ (626.6)	Ber. 59.42	5.51	13.41
13	L-Prolyl-L-valyl-L-prolyl-L-valin	72 (4)	ab 118	–51.5	27	1.0	Äthanol	C ₄₁ H ₄₀ F ₃ N ₆ O ₃ (762.9)	Ber. 64.55	6.47	11.02
14	Glycyl-[N ^ε -tosyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valin	79 (4)	116–120	–21.8	25	1.6	Äthanol	C ₄₆ H ₄₅ F ₃ N ₇ O ₇ S (906.0)	Ber. 60.98	6.01	10.82
15	Glycyl-L-alanyl-glycyl-L-alanyl-glycyl-L-alanin	73 (4)	148–153	–78	20	0.5	Äthanol	C ₃₆ H ₃₄ F ₃ N ₆ O ₇ (754.6)	Ber. 57.28	5.48	14.83
									Gef. 57.59	5.97	14.65

¹⁾ In Klammern ist die Methode angegeben, nach der die N-TFA-Tritylhydrazide erhalten wurden: (1) Dicyclohexyl-carbodiimid-Methode; (2) Phosphit-Methode, „Äthylencolorophosphit“ + Diäthylphosphit; (3) Cyanmethylester-Methode; (4) Azid-Methode.

²⁾ Die Verbindungen wurden fast alle aus Benzol + Petroläther umkristallisiert, Verbindung Nr. 3 aus Essigester + Petroläther und Nr. 15 aus Essigester.

rasches Filtrieren der eiskalten alkalischen Lösung von wasserunlöslichen Substanzen befreit werden. Dieses Vorgehen ist nicht auf solche *N*-TFA-Verbindungen anwendbar, die an der Trifluoracetamid-Gruppierung keinen Wasserstoff tragen (z. B. *N*-TFA-Prolyl-Verbindungen).

Soll eine Peptidsynthese beendet werden, so kann man ein *N*-TFA-Peptid-azid mit einem Aminosäure- oder Peptidester umsetzen und dann alkalisch den *N*-TFA-Rest und die Estergruppe abspalten.

In der Tabelle ist eine Auswahl der von uns dargestellten zahlreichen *N*-TFA-Tritylhydrazide von Aminosäuren und Peptiden aufgeführt. Im Versuchsteil wird eine allgemeine Arbeitsvorschrift gegeben und durch einige Beispiele belegt. Ferner wird die Darstellung von *N*-TFA-L-Alanyl-L-alanyl-L-alanin-äthylester, *N*-TFA-Glycylglycin-trifluoräthylester, *N*-TFA-DL-Alanin-carbobenzoxyhydrazid und *N*^α-TFA-*N*^ε-tosyl-L-lysin beschrieben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

*Tritylhydrazin-hydrochlorid*⁵⁾ (verbesserte Vorschrift): In einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 45 g 80-proz. *Hydrazinhydrat* und 84 g aus Acetylchlorid umkristallisiertes *Tritylchlorid* in 250 ccm Äther unter kräftigem Rühren 1–2 Std. unter schwachem Rückfluß erhitzt. Am Ende des Erhitzens beginnt Bis-tritylhydrazin auszufallen. Man filtriert es ab und wäscht es mit Äther. Die äther. Lösung wird 2–3 mal gut mit Wasser ausgeschüttelt, um überschüss. Hydrazin zu entfernen. Dabei fällt meist noch etwas Bis-tritylhydrazin aus. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wird die äther. Lösung vorsichtig mit HCl-gesätt. Äther versetzt, bis kein Tritylhydrazin-hydrochlorid mehr ausfällt. Ein Überschuß von Chlorwasserstoff soll vermieden werden. Das erhaltene Produkt wird gut mit Äther gewaschen. Ausb. 55–70 g (58–75% d. Th.), fast farbloses Pulver. Schmp. 111–113°, Lit.⁵⁾: 108–113°.

Tritylhydrazin-hydrochlorid kann sich an der Luft langsam unter Bildung von Triphenylcarbinol zersetzen und sollte daher in gut verschlossenen Flaschen aufbewahrt werden.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von N-Trifluoracetyl-aminosäure-tritylhydraziden

a) Mit *Dicyclohexyl-carbodiimid*: 10 mMol *N*-TFA-Aminosäure werden zu einer Lösung von 12 mMol *Tritylhydrazin*, erhalten durch Umsetzung von *Tritylhydrazin-hydrochlorid* mit der berechneten Menge Triäthylamin in Tetrahydrofuran und Abfiltrieren des gebildeten Triäthylammoniumchlorids, in 30 ccm Tetrahydrofuran gegeben und unter Eiskühlung mit 12 mMol *Dicyclohexyl-carbodiimid* versetzt. Die Lösung wird einen Tag im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur stehengelassen, worauf der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert wird. Nach Waschen mit etwas Tetrahydrofuran werden die vereinigten Filtrate i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen. Dabei, manchmal auch erst beim nachfolgenden Waschen, scheidet sich noch eine kleine Menge Dicyclohexylharnstoff ab. Die Lösung wird mit Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, 0,5 *n* HCl und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein in den meisten Fällen krist. *N*-TFA-Aminosäure-tritylhydrazid. Umkristallisiert wird meist aus Benzol + Petroläther.

*) Die Verbindungen Nr. 8, 12 und 15 der Tab. wurden von Herrn Dipl.-Ing. HEINZ LANGNER hergestellt. Er hat auch alle 16 möglichen *N*-TFA-Dipeptid-tritylhydrazide von Glycin, L-Alanin, L-Valin und L-Prolin gewonnen.

Die beschriebene Umsetzung läßt sich auch in Methylenchlorid ausführen. Dabei ist die geringe Löslichkeit mancher N-TFA-Aminosäure-tritylhydrazide in Methylenchlorid zu berücksichtigen. Ein Teil des N-TFA-Aminosäure-tritylhydrazids fällt zusammen mit dem Dicyclohexylharnstoff aus und läßt sich von ihm durch Extraktion mit geeigneten Lösungsmitteln abtrennen.

b) *Nach der Cyanmethylester-Methode:* 10 mMol Tritylhydrazin-hydrochlorid werden mit 12 mMol Triäthylamin in 20 ccm Dioxan umgesetzt, das Triäthylamin-hydrochlorid wird abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Die Umsetzung mit dem N-TFA-Aminosäure-cyanmethylester (9 mMol) soll in wenig Dioxan erfolgen, weshalb man die Dioxanlösung i. Vak. auf ein passendes Volumen einengt. Daraufhin wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, das Dioxan i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Weitere Aufarbeitung wie unter a).

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung des Tritylrestes aus N-Trifluoracetyl-aminosäure-tritylhydraziden: 1 mMol N-TFA-Aminosäure-tritylhydrazid wird in 1–3 ccm 1 n absol. Äthanol. Salzsäure gelöst und 2 Min. auf dem Wasserbad auf 80° erhitzt. Nach dem Verdampfen des Alkohols i. Vak. wird der gebildete Trityl-äthyl-äther durch Digerieren mit absol. Äther entfernt. Das N-TFA-Aminosäure-hydrazid-hydrochlorid bleibt ungelöst zurück*). Nach sorgfältigem Waschen mit Äther wird es im Vakuumexsikkator getrocknet. Gelegentlich ist es noch nicht völlig frei von „Tritylverunreinigungen“, die dann beim Lösen in Wasser zurückbleiben.

N-TFA-Glycin-hydrazid-hydrochlorid, Ausb. 90% d. Th., Schmp. 210–213° (Zers.).

N-TFA-L-Valin-hydrazid-hydrochlorid, Ausb. 94% d. Th., Schmp. 197–198° (Zers.).

N-TFA-DL-Alanin-hydrazid-hydrochlorid, Ausb. 84% d. Th., Schmp. 187° (Zers.). Die nachstehende Elementaranalyse wurde an dem Rohprodukt vorgenommen.

$C_5H_8F_3N_3O_2 \cdot HCl$ (235.6) Ber. C 25.49 H 3.85 N 17.84 Gef. C 26.05 H 3.99 N 17.22

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung des N-Trifluoracetylrestes aus den N-Trifluoracetyl-aminosäure-tritylhydraziden: 10 mMol des N-TFA-Aminosäure-tritylhydrazids werden in 30 bis 50 ccm Äthanol gelöst, und nach Zugabe von 10 ccm 2 n NaOH wird 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach Verdampfen des Alkohols i. Vak. wird der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und 2–3 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete Essigesterlösung wird meist direkt zur Peptidsynthese weiter verwendet, ohne daß die Aminosäure-tritylhydrazide isoliert werden. Sie bleiben nach Verdampfen des Essigesters als schaumig erstarrende, nicht näher von uns charakterisierte Substanzen zurück. In einigen Fällen fallen sie beim Verdampfen des Äthanol kristallinisch aus.

Beispiele (für die Darstellung der Peptide, vgl. Tab. Nr. 8–15)

N-Trifluoracetyl-glycyl-glycin-tritylhydrazid (Tab. Nr. 8): 0.427 g N-TFA-Glycin-tritylhydrazid wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 2 ccm 1 n NaOH 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach Abdampfen des Alkohols i. Vak. wurde mit 5 ccm Wasser versetzt und 2 mal mit je 20 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die über Magnesiumsulfat getrockneten Extrakte wurden i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde

a) in 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.171 g N-TFA-Glycin und 0.246 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde der

*) In manchen Fällen ist das Hydrochlorid hygroskopisch und läßt sich nur schwer filtrieren. Es ist dann vorteilhaft, die äther. Lösung mit Wasser auszuschütteln, wobei die Verbindung in die wäßr. Phase geht.

Harnstoff abfiltriert, das Filtrat nacheinander mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, 0,5 *n* HCl und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfen des Essigesters i. Vak. gab ein Rohprodukt, das aus Benzol + *n*-Hexan umkristallisiert wurde. Ausb. 0,295 g (60% d. Th.), bezogen auf das eingesetzte *N*-TFA-Glycin-tritylhydrazid.

b) in 2 ccm Diäthylphosphit gelöst und mit 0,171 g *N*-TFA-Glycin, 0,36 ccm Triäthylamin und 0,112 ccm „Äthylenchlorophosphit“ versetzt. Die Lösung wurde 1 Stde. auf 80° erhitzt, worauf nach dem Abkühlen 50 ccm Eiswasser zugesetzt wurden. Das Rohprodukt fiel in hellgelben Kristallen aus, die nach dem Absaugen mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und viel Wasser gewaschen wurden. Ausb. nach Umkrist. aus Benzol + Petroläther 0,31 g (64% d. Th.).

N-Trifluoracetyl-glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid (Tab. Nr. 9): 1,03 g *L*-Alanin-tritylhydrazid wurden in wenig Essigester mit 0,71 g *N*-TFA-Glycin-cyanmethylester auf 80° erhitzt. Nach etwa 15 Min. begann das *N*-TFA-Dipeptid-tritylhydrazid auszufallen. Es wurde noch 1 Stde. erhitzt. Beim Einengen i. Vak. fand weitere Kristallisation statt. 1. Frakt. 0,70 g, Schmp. 206–207° (Sintern ab 201°), 2. Frakt. 0,34 g, Schmp. 194–195°, die zur Reinigung in wenig Äthanol gelöst, unter Eiskühlung mit 2 ccm 2 *n* NaOH und sodann mit 15 ccm Eiswasser versetzt und rasch durch eine Glasfritte in vorgelegte verd. Essigsäure filtriert wurde. Ausb. 0,16 g, Schmp. 206–207° (Sintern ab 201°). Das so erhaltene Produkt war analysenrein. Gesamtausb. 0,86 g (58% d. Th.).

N-Trifluoracetyl-glycyl-*L*-alanyl-glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid (Tab. Nr. 12)

a) *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanin-azid: 2,49 g *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid wurden in 15 ccm Äthanol. 1 *n* HCl gelöst und 6 Min. auf 70° erwärmt. Nach Verdampfen des Äthanol i. Vak. wurde der Rückstand zweimal mit je 10 ccm Äther digeriert. Das *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanin-hydrazid-hydrochlorid wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es wurde in 20 ccm Wasser, 0,7 ccm konz. Salzsäure und 2 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 30 ccm Essigester tropfenweise unter Rühren mit der Lösung von 0,69 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 15 Min. wurde der Essigester abgetrennt und die wädr. Phase nochmals 15 Min. mit 30 ccm Essigester vermischt. Die vereinigten Essigesterlösungen wurden mit eiskalter gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Eiswasser gewaschen und bei –30° mit Magnesiumsulfat getrocknet.

b) *Glycyl-L*-alanin-tritylhydrazid: Aus 2,49 g *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid wurde nach der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift der Trifluoracetylrest abgespalten.

c) Die nach a) und b) erhaltenen Essigesterlösungen wurden bei –30° vereinigt und einen Tag bei –10° stehengelassen. Die Lösung wurde nacheinander mit gesätt. Kochsalzlösung, kochsalzgesätt. 0,5 *n* HCl, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das beim Verdampfen des Essigesters i. Vak. zurückbleibende Rohprodukt wurde aus Benzol + *n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (57% d. Th.), bez. auf die eingesetzten *N*-TFA-Dipeptid-tritylhydrazide.

Analog wurden die Verbindungen Nr. 13 und 14 der Tab. hergestellt.

N-Trifluoracetyl-glycyl-*L*-alanyl-glycyl-*L*-alanyl-glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid (Tab. Nr. 15): 0,63 g *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanyl-glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid wurden nach der allgemeinen Vorschrift in das Hydrazid und sodann mit salpetriger Säure in das Azid übergeführt. Bei –10° wurde es mit der Essigesterlösung von *Glycyl-L*-alanin-tritylhydrazid, erhalten aus 0,59 g *N*-TFA-Glycyl-*L*-alanin-tritylhydrazid, versetzt. Das *N*-TFA-Hexapeptid-tritylhydrazid fiel alsbald aus. Es wurde nach zweitägigem Aufbewahren im Eisschrank abfiltriert und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0,55 g (73% d. Th.), bezogen auf das eingesetzte *N*-TFA-Tetrapeptid-tritylhydrazid.

Sonstige Versuche

N-Trifluoracetyl-L-alanyl-L-alanyl-L-alanin-äthylester: 0.51 g *N-TFA-L-Alanyl-L-alanin-tritylhydrazid* wurden in das *N-TFA-L-Alanyl-L-alanin-azid* verwandelt. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung wurden 0.16 g *L-Alanin-äthylester* in 20 ccm Essigester gegeben. Nach eintägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 185° i. Hochvak. im Rohr mit Temperaturgefälle sublimiert. Ausb. 0.24 g (68% d. Th., bez. auf eingesetztes Tritylhydrazid). Schmp. 238–239°, Lit.⁸⁾: 241–243°. $[\alpha]_D^{20}$: -76.1° ($c = 0.25$, in absol. Äthanol), Lit.⁸⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -79.4° ($c = 0.25$, in absol. Äthanol).

N-Trifluoracetyl-glycyl-glycin-trifluoräthylester: 1.32 g *N-TFA-Glycyl-glycin-hydrazid-hydrochlorid* wurden in 10 ccm Wasser unter Zusatz von 0.8 ccm konz. Salzsäure und 2.1 ccm Eisessig gelöst und, wie üblich, mit 0.36 g Natriumnitrit in das Azid verwandelt. Nach Eindampfen des Essigesters bei 0° i. Vak. blieb das *N-TFA-Glycyl-glycin-azid* krist. zurück. Ausb. 0.72 g (73% d. Th.), Schmp. 77–78° (unter Schäumen und Umwandlung in eine Verbindung vom Schmp. 245° (Zers.)).

0.30 g *N-TFA-Glycyl-glycin-azid* wurden zur Mischung von 3 ccm *Trifluoräthylalkohol* und 0.17 ccm Triäthylamin gegeben. Nach kurzer Zeit begann der Trifluoräthylester auszukristallisieren. Nach Aufbewahren über Nacht wurde i. Vak. eingedampft, etwas kaltes Wasser zugefügt und der Ester abgesaugt. Ausb. 0.26 g (71% d. Th.), Schmp. 132–133°, Misch-Schmp. mit einer auf andere Weise hergestellten und analysierten Probe ohne Erniedrigung. Aus der wäbr. Lösung konnte durch Ausschütteln mit Essigester noch eine zweite Fraktion, 0.037 g vom Schmp. 129°, erhalten werden. Gesamtausb. 81% d. Th.

N-Trifluoracetyl-DL-alanin-carbobenzoxyhydrazid: 0.74 g *N-TFA-DL-Alanin* und 0.81 g *Carbobenzoxyhydrazin-hydrochlorid* wurden in 6 ccm Diäthylphosphit mit 1.44 ccm Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 0.446 ccm „Äthylenchlorophosphit“ wurde 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, alsdann abgekühlt und mit 15 ccm Wasser versetzt. Aus der zunächst klaren Lösung fielen nach kurzer Zeit Kristalle aus, die bald die ganze Lösung erfüllten. Nach Aufbewahren im Eisschrank wurde abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Ausb. 0.74 g (61% d. Th.), Schmp. 149–155°. Die Substanz erwies sich als analysenrein.

$C_{13}H_{14}F_3N_3O_4$ (333.3) Ber. C 46.85 H 4.23 N 12.61 Gef. C 46.70 H 4.51 N 12.93

Aus dem Filtrat konnte nach dem Neutralisieren noch eine zweite Fraktion gewonnen werden, 0.187 g, Schmp. 146°; Gesamtausb. 76% d. Th.

N α -Trifluoracetyl-N ϵ -tosyl-L-lysin: 6.02 g *N ϵ -Tosyl-L-lysin*¹⁰⁾ wurden bis zur vollständigen Lösung mit 2 n NaOH versetzt, worauf mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit 9 ccm *Trifluoräthioessigsäure-S-äthylester* versetzt wurde. Beim kräftigen Durchmischen mit einem Vibromischer fiel nach kurzer Zeit unter starker Mercaptanentwicklung der p_H -Wert auf 6. Nach 15 min. Durchmischen wurde über Nacht stehengelassen, wobei die *N-TFA*-Verbindung auskristallisierte. Nach Ansäuern mit wenig Salzsäure wurde mit Essigester ausgeschüttelt und der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der Essigester wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Alkohol + Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.98 g (88% d. Th.), Schmp. nach weiterem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 104°, Sintern ab 81°, lange Nadeln. $[\alpha]_D^{25}$: -4.2° ($c = 1.7$, in Äthanol).

$C_{15}H_{19}F_3N_2O_5S$ (396.4) Ber. C 45.80 H 4.83 N 7.07 Gef. C 45.82 H 4.90 N 7.03

¹⁰⁾ R. ROESKE, F. H. C. STEWART, R. J. STEDMAN und V. DU VIGNEAUP, J. Amer. chem. Soc. 78, 5883 [1956].