

# CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

95. Jahrg. Nr. 1

S. 1—280

FRIEDRICH WEYGAND und KLAUS HUNGER

## Acylierung von Aminosäuren mit *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-azid

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 19. Mai 1961)

*p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-azid stellt eine krist., stabile Verbindung dar und kann vorteilhaft zur Einführung des pMZ<sup>\*)</sup>-Restes in Aminosäuren verwendet werden. Der pMZ-Rest wird durch wasserfreie Trifluoressigsäure schnell bei 0° abgespalten, während der Z-Rest unter diesen Bedingungen stabil ist. Auch siedender Eisessig bewirkt dasselbe, bei Raumtemperatur hingegen sind die pMZ-Aminosäuren in Eisessig stabil. Ferner sind Acylaminosäure-anisylester durch Trifluoressigsäure in der Kälte spaltbar. Diese Ester sind von ähnlichem Nutzen bei Peptidsynthesen wie die tert.-Butylester.

Bei der geplanten Synthese eines  $\gamma$ -L-Hexaglutamyl-glutaminsäure-Derivates schien es ratsam, den *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-Rest<sup>1)</sup> als Aminoschutzgruppe zu verwenden. Er kann sauer bereits in der Kälte abgespalten werden und ist auch durch katalytische Hydrierung entfernbar<sup>1)</sup>. Durch wasserfreie Trifluoressigsäure wird diese Schutzgruppe bei 0° unter Kohlendioxydentwicklung und unter charakteristischer Rotfärbung unter Alkyl-Sauerstoff-Spaltung innerhalb weniger Min. entfernt, während der Benzyloxycarbonyl-Rest in siedender Trifluoressigsäure wesentlich langsamer spaltbar ist<sup>2)</sup>. L. A. CARPINO<sup>3)</sup> spaltete analog *p*-Methoxybenzyl-*N*-phenylcarbammat mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur und erhielt 58% Anilin. Zur Vermeidung unerwünschter Polymerisationen oder Substitutionen des primär entstehenden *p*-Methoxybenzyl-Kations setzten wir auch hier ein elektrophil leicht substituierbares Arylderivat (Anisol) zu<sup>2)</sup>. Wir isolierten aus pMZ-Glutaminsäure 75% Glutaminsäure (als Diammoniumsalz) und aus pMZ-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -benzylester 88% L-Glutaminsäure- $\alpha$ -benzylester. Die Einführung des pMZ-Restes nahmen wir zunächst nach der Isocyanat-Methode von GOLDSCHMIDT<sup>4)</sup> vor, indem z. B. L-Isocyanatoglutarsäure-diäthylester mit Anisalkohol erhitzt wurde, wobei in guter Aus-

\*) Abkürzungen: pMZ = *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-; Z = Benzyloxycarbonyl-.

1) F. MACKAY und N. F. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4686 [1957].

2) F. WEYGAND und W. STEGLICH, Z. Naturforsch. **14b**, 472 [1959].

3) J. Amer. chem. Soc. **79**, 98 [1957].

4) S. GOLDSCHMIDT und M. WICK, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 [1957].

## pMZ-Aminosäuren und pMZ-Peptide

pMZ-Verbind. von	pMZ-Azid: Aminosäure oder Peptid	Reakt.-Zeit Stdn.	$[\alpha]_D^{25}$ [α] <sub>578</sub> [α] <sub>546</sub>	°C	c	Lösungs- mittel	Ausb. % d. Th.	umkrist. aus	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
Gly	1.1	49	—	—	—	—	76	Essigester/ Petroläther	94—96	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (239.2)	Ber. 55.24 5.48 5.86 Gef. 54.90 5.53 5.87		
L-Ala	1.3	40	-11.9 -12.9 -15.0	23	3.11	Eisessig	59	Essigester/ Petroläther	74—75	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> (253.3)	Ber. 56.90 5.98 5.54 Gef. 57.12 6.09 5.30		
L-Leu	1.3	25	-6.67 <sup>1)</sup> -7.62 -9.05	24	2.1	Methanol <sup>1)</sup>	28	Äthanol/ Petroläther <sup>1)</sup>	Öl 162 <sup>1)</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (476.7)	Ber. 68.03 9.31 5.88 Gef. 68.13 9.29 5.66		
L-Phe	1.1	72	+5.7 +5.3 +6.12	24	2.37	Eisessig	59	Essigester/ Petroläther	83—85	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> (329.4)	Ber. 65.64 5.81 4.25 Gef. 65.66 5.84 4.13		
L-Ser	2.2	40 <sup>2)</sup> 80 <sup>3)</sup>	+7.1 +6.0 +6.68	25	2.24	Eisessig	80 <sup>2)</sup> 93 <sup>3)</sup>	Essigester/ Petroläther	97—98	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>6</sub> (269.3)	Ber. 53.53 5.62 5.21 Gef. 53.67 5.72 5.06		
L-Met	1.1	52	+3.35 <sup>1)</sup> +2.98 +3.72	21	2.69	Methanol <sup>1)</sup>	45	Äthanol/ Petroläther	Öl 152—153 <sup>1)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (494.7)	Ber. 63.12 8.56 5.66 Gef. 62.97 8.58 5.42		
L-Glu	1.1	24	-7.44 -7.92 -9.15	22	2.02	Eisessig	66	Essigester/ Petroläther	109—111	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> (311.3)	Ber. 54.00 5.50 4.30 Gef. 54.00 5.42 4.49		
L-Asp	1.1	68	+7.1 +7.45 +8.53	25	2.82	Eisessig	56	Essigester/ Petroläther	122.5—124	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>7</sub> (298.3)	Ber. 52.34 5.41 4.70 Gef. 52.75 5.62 4.70		
L-Pro	1.1	60	-25.1 -27.2 -30.8	28	1.68	Methanol <sup>1)</sup>	65	Äthanol/ Petroläther	Öl 147.5—149 <sup>1)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (460.6)	Ber. 67.79 8.76 6.08 Gef. 67.70 8.60 5.93		
L-Cys <sup>5)</sup>	2.2	70	-49.7 <sup>1)</sup> -52.4 -60.0	26	1.49	Eisessig <sup>1)</sup>	20	Methanol/ Diisopropyl- Äther	Öl 190—191 <sup>1)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (931.2)	Ber. 61.90 8.01 6.01 Gef. 61.52 8.02 6.12		
L-ε-Z-Lys	1.1	46	+4.4 <sup>1)</sup> +3.14 +3.5	26	1.59	Methanol <sup>1)</sup>	41	Äther/ Petroläther	Öl 133—135 <sup>1)</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ·C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (625.8)	Ber. 67.17 8.21 6.71 Gef. 67.41 8.15 6.53		
Gly·Gly	2.2	44	—	—	—	—	65	Essigester	156—157	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (296.3)	Ber. 52.69 5.45 9.45 Gef. 52.71 5.55 9.31		
Gly·Gly·Gly <sup>4)</sup>	1.3	60	—	—	—	—	45	Wasser <sup>4)</sup>	177—178	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (355.3)	Ber. 50.98 5.42 11.89 Gef. 51.35 5.62 11.48		

1) Dicyclohexylammoniumsalz.

5) Bis-pMZ-L-Cystin.

2) mit 2 Moll. MgO.

3) mit 3 Moll. MgO.

4) Nach Schütteln der wäßrigen Lösung mit Dowex 50 (H<sup>+</sup>) und Eindampfen i. Vak.

beute pMZ-L-Glutaminsäure-diäthylester entstand. Nach der Verseifung betrug die Gesamtausbeute, ber. auf die eingesetzte Glutaminsäure, nur 46%. Die direkte Einführung des pMZ-Restes erschien daher wünschenswert, und so versuchten wir die Darstellung von *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-azid<sup>5)</sup>. Über das bisher als Öl beschriebene Anisyl-phenyl-carbonat, das kristallisierte, und das Hydrazid konnte *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-azid in stets reproduzierbarer Weise kristallin erhalten werden. Die Verbindung zersetzte sich bei Ausschluß von Feuchtigkeit innerhalb vieler Monate nicht.

Mit diesem Azid wurde zunächst L-Glutaminsäure in pMZ-Glutaminsäure verwandelt, indem unter Zusatz von Dioxan und der äquivalenten Menge Magnesiumoxyd die wäßrige Lösung der Aminosäure gerührt wurde. Die Ausbeute betrug 66%, und die Verbindung zeigte eine um 25% höhere Drehung als die nach der Isocyanatmethode dargestellte. Zur Abtrennung der Mg-Ionen wurde die wäßrige Lösung mit Essigester und einem stark sauren Ionenaustauscher geschüttelt. Dies ist vorteilhafter als das Ansäuern mit Citronensäure, das SCHWYZER<sup>5)</sup> bei der Darstellung der tert.-Butyloxycarbonyl-aminosäuren anwandte.

Die Ausbeuten der in hoher Reinheit gewonnenen pMZ-Aminosäuren oder Peptide liegen durchschnittlich zwischen 60 und 70%. Die erhaltenen Verbindungen verhalten sich hinsichtlich Schmp., Drehung, Kristallisierbarkeit und Hydrierbarkeit ähnlich den Carbobenzoxyverbindungen. Nicht kristallisierende pMZ-Aminosäuren wurden als Dicyclohexylammoniumsalze charakterisiert.

Auch mit *p*-Methoxybenzyl-*p*-nitrophenyl-carbonat<sup>7)</sup> erhielten wir in einigen Fällen ähnliche Ausbeuten wie mit pMZ-Azid, jedoch muß *p*-Nitrophenol abgetrennt werden. Mit *p*-Methoxybenzyl-phenyl-carbonat betrug die Ausbeute nur wenige Prozent.

In der Tabelle sind die dargestellten pMZ-Aminosäuren und -Peptide zusammen mit ihren Konstanten und den Ausbeuten aufgeführt. Wichtig für Peptidsynthesen ist, daß bei der Abspaltung des pMZ-Restes mit Trifluoressigsäure bei 0° Benzylestergruppen und Carbobenzoxyreste unangegriffen bleiben. Von dieser selektiven Spaltbarkeit wird in der nachfolgenden Arbeit<sup>8)</sup> Gebrauch gemacht. Aus  $\epsilon$ -Carbobenzoxy- $\alpha$ -pMZ-lysin konnte in 78-proz. Ausbeute  $\epsilon$ -Carbobenzoxy-lysin regeneriert werden.

Die pMZ-Aminosäuren sind in kaltem Eisessig stabil, in siedendem Eisessig werden sie hingegen gespalten. Auch dies ist für Peptidsynthesen von Interesse.

Mit Dicyclohexylcarbodiimid<sup>9)</sup> wurden *p*-Methoxybenzylester von Z-Aminosäuren hergestellt. Die Esterverseifung mittels Trifluoressigsäure findet ebenso rasch statt wie die Spaltung des pMZ-Restes. Damit liegt neben dem tert.-Butylester<sup>10)</sup> eine weitere, sauer abspaltbare Carboxylschutzgruppe vor.

<sup>5)</sup> R. SCHWYZER, P. SIEBER und H. KAPPELER, *Helv. chim. Acta* **42**, 2622 [1959], haben mit dem von L. A. CARPINO<sup>6)</sup> beschriebenen tert.-Butyloxycarbonyl-azid viele tert.-Butyloxycarbonyl-aminosäuren darstellen können.

<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. **79**, 4427 [1957].

<sup>7)</sup> G. W. ANDERSON und A. C. MCGREGOR, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6180 [1957], haben tert.-Butyl-*p*-nitrophenyl-carbonat zur Darstellung von tert.-Butyloxycarbonyl-aminosäuren verwendet.

<sup>8)</sup> F. WEYGAND und K. HUNGER, *Chem. Ber.* **95**, 7 [1962].

<sup>9)</sup> I. C. SHEEHAN und P. HESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1067 [1955].

<sup>10)</sup> R. W. ROESKE, *Chem. and Ind.* **1959**, 1121; A. VOLLMAN und M. S. DUNN, *J. org. Chemistry* **25**, 387 [1960].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*p*-Methoxybenzyl-phenyl-carbonat: Aus *Anisalkohol* und *Chlorameisensäure-phenylester* unter Zusatz von Dimethylanilin wurde *p*-Methoxybenzyl-phenyl-carbonat zunächst als rotviolettes Öl gewonnen<sup>3)</sup>, das beim Stehenlassen im Eisschrank in großen, durchsichtigen, hellgrünlichen Kristallen anfiel und, aus Äthanol umkristallisiert, in farblosen Prismen vorlag, Schmp. 28–29°.

$C_{15}H_{14}O_4$  (258.3) Ber. C 69.75 H 5.46 Gef. C 69.27 H 5.40

*p*-Methoxybenzyl-oxycarbonyl-hydrazid: Die vorstehende Verbindung wurde mit der äquiv. Menge *Hydrazinhydrat* versetzt, wobei sich unter Wärmeentwicklung das Hydrazid bildete. Es wurde aus Essigester/Petroläther umkristallisiert und zur Entfernung noch vorhandenen Phenols einmal mit Äther digeriert, farblose Blättchen, Schmp. 71–74°.

$C_9H_{12}N_2O_3$  (196.2) Ber. C 55.09 H 6.16 N 14.28 Gef. C 54.39 H 6.11 N 14.77

*p*-Methoxybenzyl-oxycarbonyl-azid (*p*MZ-Azid): 100 g (0.51 Mol) umkristallisiertes und mit Äther digeriertes *p*-Methoxybenzyl-oxycarbonyl-hydrazid wurden unter Eis/Kochsalz-Kühlung in 220 ccm Eisessig + 270 ccm Wasser gelöst. Unter starkem Rühren ließ man innerhalb von 45–60 Min. 37.5 g *Natriumnitrit* in 110 ccm Wasser zutropfen. Nach weiterem 3stdg. Rühren, währenddessen man die Temperatur langsam auf 10° ansteigen ließ, fügte man 275 ccm Wasser zu und schüttelte ohne Rücksicht auf krist. Produkte dreimal mit je 350 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte wurden dreimal mit je 150 ccm Wasser, dreimal mit je 350 ccm 1 *m* NaHCO<sub>3</sub> und noch einmal mit 150 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des hellgelben Ätherextraktes über Magnesiumsulfat wurde der Äther i. Vak. ohne Erwärmen verdampft. Es hinterblieben 92 g (87%) gelblich-weiße Kristalle, nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther (Kühlung mit Trockeneis/Methanol) farblose, verfilzte Nadeln: 84.3 g (80%), Schmp. 30° (Block), 32° (Mikroschmp.-App.).

$C_9H_9N_3O_3$  (207.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 51.89 H 4.50 N 20.24

*p*-Methoxybenzyl-*p*-nitrophenyl-carbonat: 23.8 g (0.118 Mol) *Chlorameisensäure-p*-nitrophenylester<sup>7)</sup> wurden bei 0° langsam zu einer Mischung von 16.3 g *Anisalkohol* und 48 ccm Pyridin gegeben. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 50 ccm Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte wurden zweimal mit *n* HCl, einmal mit gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers kristallisierte man den Rückstand zweimal aus Äthanol um, Schmp. 96–97°, 19.3 g (53%).

$C_{15}H_{13}NO_6$  (303.3) Ber. C 59.40 H 4.32 N 4.62 Gef. C 59.50 H 4.29 N 4.45

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von p*-Methoxybenzyl-oxycarbonyl-aminosäuren: 10 mMol *Aminosäure* werden in 20 ccm Wasser gelöst und mit 20 mMol (0.8 g) — bei sauren Aminosäuren mit 30 mMol — Magnesiumoxyd unter Rühren versetzt. Dann werden 11 mMol (2.28 g) *p*MZ-Azid in 20 ccm Dioxan hinzugefügt, worauf die Mischung 1–2 Tage bei Raumtemperatur gerührt wird. Vom nicht umgesetzten Magnesiumoxyd wird abgesaugt, die Lösung wird einmal mit Äther extrahiert und nach Überschichten mit etwa dem gleichen Volumen Essigester wird mit dem Doppelten der berechneten Menge eines stark sauren Ionenaustauschers (Dowex 50 in der H<sup>+</sup>-Form) ein bis zwei Stdn. gerührt. Nach dem Abtrennen des Austauschers und kurzem Nachwaschen wird die wäbr. Phase abgetrennt und noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte werden nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat eingedampft. Die *p*MZ-Aminosäuren kristallisieren meist beim Anreiben mit etwas Petroläther, sonst wird der Sirup in wenig Äthanol gelöst und mit der äquiv. Menge an Dicyclohexylamin versetzt. Die *p*MZ-Aminosäuren lassen sich gut aus

Essigester/Petroläther, ihre *Dicyclohexylammoniumsalze* aus Äthanol, Äthanol/Wasser oder Äther/Petroläther umkristallisieren.

*pMZ-L-Glutaminsäure nach der Isocyanatmethode*: 4.6 g (20 mMol) *Carbonylglutaminsäure-diäthylester*<sup>4)</sup>, 6 g *Anisalkohol* und 4 ccm absol. Pyridin wurden 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde unter 16 Torr bis zu einer Ölbadtemp. von 190° erhitzt, um Pyridin und Anisalkohol zu entfernen, worauf der braune, ölige Rückstand bei 50° mit 24 ccm 2 *n* NaOH 2 Stdn. lang gerührt wurde. Die Lösung wurde zweimal mit Äther geschüttelt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Öl trennte man sofort ab, schüttelte zweimal mit Essigester aus, vereinigte Öl und Essigester, trocknete mit Magnesiumsulfat, verdampfte das Lösungsmittel und versetzte den Rückstand mit Petroläther. Die beim Stehenlassen im Eisschrank kristallin ausgefallene *pMZ-L-Glutaminsäure* (4.5 g, 72%) wurde aus Essigester/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 110–111° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-5.55^\circ$  ( $c = 1.81$ , in Eisessig). Die Drehung ist somit um  $\frac{1}{4}$  geringer als die der nach der *pMZ*-Azid-Methode dargestellten Verbindung (s. Tabelle).

*pMZ-L-Phenylalanin aus L-Phenylalanin mit p-Methoxybenzyl-p-nitrophenyl-carbonat*: 1.32 g (8 mMol) *L-Phenylalanin* und 1.28 g (16 mMol) Magnesiumoxyd wurden in 20 ccm Wasser mit 2.75 g (9 mMol) *p-Methoxybenzyl-p-nitrophenyl-carbonat* in 40 ccm Dioxan versetzt und 26 Stdn. lang gerührt. Dann wurde vom Magnesiumoxyd abgesaugt, die gelbe Lösung mit Eisessig auf pH 5–6 gebracht, einmal ausgeäthert und dann mit Dowex 50 (H<sup>+</sup>-Form) + Essigester behandelt. Das erhaltene nichtkristallisierende Öl wurde in Äther mit *Dicyclohexylamin* versetzt, wobei 2.34 g (57%) an *pMZ-L-Phenylalanin-dicyclohexylammoniumsalz*, Schmp. 157–159°, ausfielen. Das über das *pMZ*-Azid hergestellte Salz besaß denselben Schmp., und der Misch-Schmp. war ohne Erniedrigung.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+22.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{24}$ :  $+24.2^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{24}$ :  $+27.6^\circ$  ( $c = 1.82$ , in absol. Methanol).

#### *Abspaltung des pMZ-Restes mit Trifluoressigsäure*

a) Aus *pMZ-L-Glutaminsäure*: 1.6 g (5 mMol) *pMZ-L-Glutaminsäure* wurden mit 1.25 ccm Anisol und sodann unter Kühlung mit 8 ccm Trifluoressigsäure versetzt. Nach kurzer Zeit war Lösung eingetreten, worauf die Trifluoressigsäure i. Vak. verdampft wurde. Den Rückstand versetzte man mit etwas Wasser und neutralisierte mit konz. *Ammoniak*. Nach zweimaligem Ausäthern wurde die wäßrige Lösung i. Vak. eingedampft. Nach dem Anreiben des Rückstandes mit absol. Äthanol fiel *Glutaminsäure-diammoniumsalz* aus, 0.68 g (75%), Schmp. 176–177°, Lit.<sup>11)</sup>: 177°.

b) Aus *pMZ-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -benzylester*: 2.0 g (5 mMol) *pMZ-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -benzylester* wurden mit 1.25 g Anisol und 6 ccm Trifluoressigsäure unter Eiskühlung versetzt. Nach wenigen Sek. war alles gelöst. Die Trifluoressigsäure wurde i. Vak. verdampft, der Rückstand mit etwas absol. Äthanol versetzt und mit Triäthylamin auf pH 7 gebracht: Nach Aufbewahren im Eisschrank über Nacht 1.05 g (88%) farblose Kristalle, aus Äthanol/Wasser Schmp. und Misch-Schmp. 145–147°.

$C_{12}H_{15}NO_4$  (237.3) Ber. C 60.74 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.77 H 6.45 N 5.88

#### *Abspaltung des pMZ-Restes mit Eisessig*

a) *Beständigkeit gegen Eisessig bei Raumtemperatur*: 2.39 g *pMZ-Glycin* wurden in 20 ccm Eisessig 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem Abdampfen des Eisessigs i. Vak. hinterblieben nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 2.09 g (87.5%) an Ausgangsmaterial, Schmp. und Misch-Schmp. bei 93°, Ninhydrinreaktion negativ. Es hatte keine Abspaltung des *pMZ*-Restes stattgefunden.

<sup>11)</sup> E. ABDERHALDEN und K. KAUTZSCH, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 78, 333 [1912].

b) *Abspaltung aus pMZ-Glycin*: 2.39 g pMZ-Glycin wurden in 20 ccm Eisessig 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. Vak. wurde der Rückstand mit heißem Essigester aufgenommen und das Ungelöste abfiltriert. 0.73 g (97%) *Glycin*, Schmp. 230° (Zers.).

*Abspaltung des pMZ-Restes unter Erhaltung des Z-Restes*: 0.562 g (0.9 mMol)  $\alpha$ -N-pMZ- $\epsilon$ -N-Z-L-Lysin-dicyclohexylammoniumsalz wurden in Äthanol + Wasser gelöst und 30 Min. lang mit Dowex 50 (H<sup>+</sup>-Form) geschüttelt, worauf filtriert und eingedampft wurde. Der Sirup wurde mit 0.25 ccm Anisol und bei 0° mit 1 ccm Trifluoressigsäure versetzt. Nach einer Stde. wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther versetzt. Sofort kristallisierten 0.187 g (78%)  $\epsilon$ -Z-L-Lysin aus. Aus Äthanol/Wasser Schmp. und Misch-Schmp. 230–235°. Mit Trifluoressigsäure trat keine Rotfärbung, die charakteristisch für alle pMZ-Verbindungen ist, mehr auf.  $R_F$  0.73 (n-Butanol/Eisessig/Wasser (85 : 15 : 10 vol.)), identisch mit  $\epsilon$ -Z-L-Lysin, frei von Lysin.

$C_{14}H_{20}N_2O_4$  (280.3) Ber. C 59.98 H 7.19 N 10.00 Gef. C 59.76 H 7.26 N 9.98

*Carbobenzoxy-glycin-p-methoxybenzylester*: 6.28 g (30 mMol) *Carbobenzoxyglycin* und 4.15 g (30 mMol) *Anisalkohol* wurden in 25 ccm Tetrahydrofuran gelöst und mit 6.18 g (30 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 15 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Tags darauf wurden 5.02 g (75%) *Dicyclohexylharnstoff* abgesaugt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther lagen 3.2 g (32%) Ester vor, lange, dünne Nadeln vom Schmp. 60°.

$C_{18}H_{19}NO_5$  (329.4) Ber. C 65.44 H 6.11 N 4.24 Gef. C 65.55 H 6.32 N 5.46

*Spaltung des Anisylesters mit Trifluoressigsäure*: 1.32 g (4 mMol) des voranstehenden Esters und 1 ccm Anisol wurden unter Eiskühlung mit 8 ccm Trifluoressigsäure versetzt. Nach kurzer Zeit war alles gelöst, es wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und *Z-Glycin* mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgezogen. Die wäßrige Phase säuerte man mit Salzsäure an, nahm das ausgeschiedene Öl in Essigester auf, trocknete mit Magnesiumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Beim Anreiben des Rückstandes trat sofort Kristallisation ein. 0.555 g (66.5%), Schmp. und Misch-Schmp. 117–118°.