

HANS-DIETER JAKUBKE

Synthese von Aminoacyl- und Peptidyl-selenophenolen und deren Verwendung zur Darstellung linearer und cyclischer Peptide¹⁾

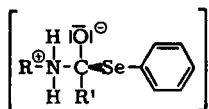
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle

(Eingegangen am 8. Mai 1964)

Die Synthese *N*-geschützter Aminosäure- und Peptid-selenophenylester nach der WIELANDschen Methode der gemischten Anhydride²⁾ wird beschrieben. Mit Hilfe dieser neuen aktivierten Ester werden 16 Di- und Tripeptidderivate synthetisiert. Die Racemisierungsuntersuchungen im ANDERSON-CALLAHAN-Testsystem³⁾ ergeben im Mittel 6.5% DL- und 70% L-Peptid. Durch Entacylierung können die Aminosäure- und Peptid-selenophenylester der Peptidkettenverlängerung an der freien Aminogruppe zugänglich gemacht werden. — Drei Benzyloxycarbonyl-tripeptid-selenophenylester werden nach Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe mit HBr/Eisessig durch verdoppelnde Ringschlußreaktion zu den entsprechenden Cyclopeptiden umgesetzt.

Die Aufklärung des biologischen Acylierungsmechanismus durch LYNEN⁴⁾ veranlaßte WIELAND⁵⁾, aktive Thioestergruppierungen auch zur Knüpfung der Peptidbindung zu verwenden. Seit 1951 haben Aminoacyl-thiophenole⁶⁻⁹⁾ und geeignet substituierte Aminoacyl-phenole¹⁰⁻¹³⁾ in der Peptidchemie vielseitige Anwendung gefunden.

Die von uns erstmalig dargestellten Aminoacyl- und Peptidyl-selenophenole lassen, im Gegensatz zu den isologen Thioestern, eine höhere Aminolysegeschwindigkeit erwarten, da die C—Se-Bindung im Übergangszustand der nucleophilen Substitution stärker polarisiert ist als die C—S-Bindung im entsprechenden aktivierten Komplex,



wodurch die Abspaltung des Selenophenolat-Ions gegenüber der Eliminierung des Thiophenolat-Ions begünstigt ist. Damit im Einklang stehen kinetische Untersuchungen über die Aminolysegeschwindigkeit von *N*-Se-Dibenzoyl-seleno-

1) Vgl. vorläuf. Mitteil.: H.-D. JAKUBKE, Z. Chem. 3, 65 [1963]; C. A. 59, 6518 [1963].

2) TH. WIELAND und H. BERNHARD, Liebigs Ann. Chem. 572, 190 [1951]; J. R. VAUGHAN JR., J. Amer. chem. Soc. 73, 3547 [1951]; R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta 34, 874 [1951].

3) G. W. ANDERSON und F. M. CALLAHAN, J. Amer. chem. Soc. 80, 2902 [1958]; G. W. ANDERSON und R. W. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. 74, 5307 [1952].

4) F. LYNEN und E. REICHERT, Angew. Chem. 63, 47 [1951].

5) TH. WIELAND, W. SCHÄFER und E. BOKELMANN, Liebigs Ann. Chem. 573, 99 [1951].

6) R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta 36, 414 [1953].

7) M. ROTHE und F.-W. KUNITZ, Liebigs Ann. Chem. 609, 88 [1957].

8) TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. 615, 184 [1958].

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

10) TH. WIELAND und W. SCHÄFER, Angew. Chem. 63, 146 [1951].

11) M. BODANSZKY, M. SZELKE, E. TÖMORKENY und E. WEISZ, Chem. and Ind., 1955, 1517.

12) M. ROTHE, Angew. Chem. 74, 725 [1962].

13) J. PLESS und R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta 46, 1609 [1963].

cysteamin und *N,S*-Dibenzoyl-cysteamin durch MAUTNER¹⁴⁾, der die Differenzen der Reaktionsgeschwindigkeiten auf eine günstigere Aktivierungsentropie der Selenoacylverbindung zurückführt. Weiterhin sind Arbeiten über aktive Selengruppierungen auch von biochemischer Warte¹⁵⁾ keineswegs uninteressant, wie Untersuchungen über Seleno-

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten Selenophenylester *N*-geschützter Aminosäuren

Verbindung	-selenophenylester	Kurzbezeichnung *) der Selenophenylester	Ausb. (%)
I	Benzyloxycarbonyl-L-alanin-	Z-L-Ala-SePh	90
Ia	Benzyloxycarbonyl-DL-alanin-	Z-DL-Ala-SePh	81
II	Benzyloxycarbonyl-β-alanin-	Z-β-Ala-SePh	82
III	Phthaloyl-DL-alanin-	PHT-DL-Ala-SePh	87
IV	Phthaloyl-β-alanin-	PHT-β-Ala-SePh	86
V	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-DL-asparaginsäure-β-benzylester-α-	OBZL Z-DL-Asp-SePh	79
VI	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-S-benzyl-L-cystein-	BZL Z-L-Cys-SePh	88
VIa	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-S-benzyl-DL-cystein-	BZL Z-DL-Cys-SePh	90
VII	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-α-benzylester-γ-	SePh Z-L-Glu-OBZL	80
VIII	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-γ-methylester-α-	OCH ₃ Z-L-Glu-SePh	93.5
IX	Benzyloxycarbonyl-glycin-	Z-Gly-SePh	80
X	Phthaloyl-glycin-	PHT-Gly-SePh	79
XI	<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-S-benzyl-DL-homocystein-	BZL Z-DL-homo-Cys-SePh	78.5
XII	Benzyloxycarbonyl-L-leucin-	Z-L-Leu-SePh	81
XIII	Phthaloyl-DL-leucin-	PHT-DL-Leu-SePh	73
XIV	Benzyloxycarbonyl-DL-methionin-	Z-DL-Met-SePh	83
XV	Benzyloxycarbonyl-DL-norvalin-	Z-DL-Nva-SePh	87
XVI	Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin-	Z-L-Phe-SePh	91
XVIa	Benzyloxycarbonyl-DL-phenylalanin-	Z-DL-Phe-SePh	94.5
XVII	Benzyloxycarbonyl-DL-valin-	Z-DL-Val-SePh	78
XVIII	Phthaloyl-DL-valin-	PHT-DL-Val-SePh	76

*) Abkürzung der Aminosäurereste nach E. BRAND und J. T. EDSELL, *Annu. Rev. Biochem.* 16, 223 [1947], und Beschluß auf dem V. Europäischen Peptid-Symposium in Oxford, September 1962 (Z = Benzyloxycarbonyl-, PHT = Phthaloyl-, OÄt = Äthylester, BZL = Benzyl-). Für den Selenophenylester wird die Abkürzung SePh vorgeschlagen.

14) H. G. MAUTNER, S. H. SHU und W. H. H. GÜNTHER, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3458 [1963].

15) A. SHRIFT, *Federat. Proc.* 20, Nr. 2 [Part I] 695 [1961], vgl. *C.* 1964, Nr. 10-1020, S. 138.

antethein¹⁶⁾ sowie 4'-Phosphoselenopantethein und Dephosphoselenocoenzym A¹⁷⁾ beweisen.

Zur Synthese der *N*-geschützten Aminosäure-selenophenylester hat sich das Anhydrid-Verfahren mit Chlorameisensäure-äthylester als besonders geeignet erwiesen. Selenophenol besitzt einen weniger penetranten und widerlichen Geruch als Thiophenol, die Selenophenylester sind farb- und geruchlos, sehr gut kristallisierende Verbindungen, die auch nach langer Aufbewahrungszeit keinerlei Zersetzungstendenzen erkennen ließen. Bisher wurden nur Benzyloxycarbonyl- und einige Phthaloylamino-säure-selenophenylester synthetisiert (Tab. 1).

Die weitere Verwendung der so dargestellten *N*-geschützten Aminosäure-selenophenole zur Synthese von carboxylaktivierte Peptidsequenzen machte die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erforderlich. Der Benzyloxycarbonyl-Rest wurde mit HBr/Eisessig¹⁸⁾ abgespalten, wobei die Ausbeuten der Aminosäure-selenophenylesterhydrobromide über 90% lagen (Tab. 2). Es sind farblose Stoffe, die in der Regel nadelförmig kristallisierten. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß die Aminosäure-selenophenylesterhydrobromide nicht derartig hygroskopisch sind wie die entsprechenden Schwefelanalogen.

Tab. 2.

Dargestellte Aminosäure-selenophenylester-hydrobromide		R	HBr · H ₂ N — CH — CO — SePh
Verbindung	R		Ausb. (%)
XIX	H		97
XX	CH ₃ (L)		94
XXa	CH ₃ (DL)		93
XXI	CH ₂ — S — CH ₂ C ₆ H ₅ (L)		90
XXIa	CH ₂ — S — CH ₂ C ₆ H ₅ (DL)		95
XXII	CH ₂ — CH ₂ — S — CH ₂ C ₆ H ₅ (DL)		97
XXIII	CH ₂ C ₆ H ₅ (L)		100
XXIIIa	CH ₂ C ₆ H ₅ (DL)		100
XXIV	CH ₂ — CH ₂ — CO ₂ CH ₃ (L)		98
XXV	CH ₂ — CH — CH ₃ (L)		90
	 CH ₃		
XXVI	CH ₂ — CH ₂ — CH ₃ (DL)		90
XXVII	HBr · H ₂ N — CH ₂ — CH ₂ — CO — SePh		92

Zunächst wurden die Aminosäure-selenophenole auf ihre Eignung als Aminosäurekomponenten bei der Peptidsynthese untersucht. Zur Darstellung der Benzyloxycarbonyl-dipeptid-selenophenylester wurden die entsprechenden Benzyloxycarbonyl-aminosäuren mit den entacylierten Selenophenylestern mittels der Anhydrid-Methode

¹⁶⁾ H. G. MAUTNER und W. H. H. GÜNTHER, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 36, 561 [1959].

¹⁷⁾ W. H. H. GÜNTHER, S. H. SHU und H. G. MAUTNER, National Meeting of the American Chemical Soc. Atlantic City, N. Y. Sept. 1962, Abstracts, S. 10—0.

¹⁸⁾ D. BEN-ISHAÏ und A. BERGER, J. org. Chemistry 17, 1564 [1952]; R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta 37, 647 [1954].

verknüpft. Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin-selenophenylester konnte auch aus Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin und Selenophenol erhalten werden.

Die in Tab. 3 aufgeführten Benzyloxycarbonyl-tripeptid-selenophenylester ließen sich bequem aus Benzyloxycarbonyl-dipeptiden und Aminosäure-selenophenylesterhydrobromiden mittels der oben angegebenen Verknüpfungsmethode aufbauen, da eine gliedweise Kettenverlängerung in diesen Fällen nicht notwendig war.

Trotz der großen Reaktionsfreudigkeit der aktivierten Selenoester ist es möglich, die entacylierten Aminosäure-selenophenylester erneut zu acylieren. So gelang es, aus DL-Phenylalanin-selenophenylester und S-Benzyl-DL-cystein-selenophenylester bei -15° die entsprechenden Benzoylderivate in guter Ausbeute zu erhalten.

Tab. 3. Zusammenstellung der dargestellten Benzyloxycarbonyl-peptid-selenophenylester

Verbindung	Kurzbezeichnung der Formel	Ausb. (%)
XXVIII	Z-Gly-Gly-SePh	81
XXIX	Z-Gly-L-Phe-SePh	90
XXIX a	Z-Gly-DL-Phe-SePh	88
	BZL	
XXX	Z-Gly-L-Cys-SePh	75
XXXI	Z-Gly-Gly-Gly-SePh	88.5
XXXII	Z-Gly-Gly- β -Ala-SePh	78
XXXIII	Z-Gly-Gly-L-Ala-SePh	75
XXXIII a	Z-Gly-Gly-DL-Ala-SePh	86
	OCH ₃	
XXXIV	Z-Gly-Gly-L-Glu-SePh	84

Die auf diese Weise erhaltenen Peptidderivate können vom Benzyloxycarbonyl-Rest befreit werden und weiterhin zur Peptidkettenverlängerung an der freien Aminogruppe verwendet bzw. der intramolekularen Cyclisierungsreaktion zugänglich gemacht werden.

Zunächst wurden die N-geschützten energiereichen Aminosäure- und Peptidderivate durch Umsetzung mit Ammoniak, primären Aminen, Aminosäureestern und Aminosäure-Anionen auf ihre Acylierungsfähigkeit hin untersucht. Die Ammonolyseversuche einiger Benzyloxycarbonyl-aminosäure-selenophenylester in absol. Tetrahydrofuran ergaben bei Rückfluß- und Raumtemperatur Amidausbeuten über 95%. Die maximale Ausbeute wurde bereits nach 2 Min. bei -10° erreicht. Nach einigen Sek. verfärbte sich die Reaktionsmischung bereits durch freigesetztes Selenophenol. Ein Vergleich der Ammonolysegeschwindigkeiten des Benzyloxycarbonyl-glycin-selenophenylesters und des entsprechenden Schwefelanalogen durch gravimetrische Bestimmung der Amidausbeuten zeigte, daß der Selenophenylester schneller reagiert¹¹. Selbstverständlich können erst kinetische Untersuchungen quantitative Aussagen über die Differenz in der Aminolysegeschwindigkeit erbringen. Bestätigung fanden unsere Ergebnisse durch den Befund von MAUTNER¹⁴), daß der Benzoesäure-selenobenzylester mit n-Butylamin bei 20° mehr als 100mal schneller reagiert als der isologe Thio-

ester. Die Aminolyse der *N*-geschützten Aminosäure- und Peptidester des Selenophenols erfolgte durch Umsetzung mit molaren Mengen freier Aminosäureester, Aminosäureester-hydrochloride bzw. mit den Natriumsalzen von Aminosäuren. Bei der Verwendung von Aminosäureester-hydrochloriden wurde eine äquivalente Menge tertiärenamins als HCl-Acceptor hinzugesetzt. Sowohl in Tetrahydrofuran, Essigester als auch in Acetonitril als Lösungsmittel lagen die Ausbeuten der entsprechenden, analysenreinen Peptidderivate in der Regel zwischen 80 und 90%. In der Tab. 4 sind einige Beispiele der Aminolyseuntersuchung zusammengestellt.

Tab. 4. Ausbeuten bei der Aminolyse *N*-acylierter Aminosäure- und Peptid-selenophenylester

Verbindung	Dargestelltes Peptidderivat	Acylokompone	Aminokomponente	Ausb. (%)
XXXV	Z-L-Phe-GlyOÄt	XVI	GlyOÄt	88
XXXVI	Z-Gly-L-Phe-GlyOÄt	XXIX	GlyOÄt	89.5
XXXVIa	Z-Gly-DL-Phe-GlyOÄt	XXIXa	GlyOÄt	90
XXXVII	Z-L-Ala-GlyOÄt	I	GlyOÄt	79
XXXVIII	Z-DL-Nva-GlyOÄt	XV	GlyOÄt	74
	OBZL			
XXXIX	Z-DL-Asp-GlyOÄt	V	GlyOÄt	87
XL	Z-DL-Ala-GlyOCH ₃	Ia	GlyOCH ₃	78.5
XLI	Z-Gly-DL-PheOÄt	IX	DL-PheOÄt·HCl	85
XLII	Z-DL-Ala-DL-PheOÄt	Ia	DL-PheOÄt·HCl	87
XLIII	Z-DL-Ala-GlyOÄt	Ia	GlyOÄt	86
XLIV	PHT-DL-Ala-GlyOCH ₃	III	GlyOCH ₃	91
XLV	Z-Gly-Gly-OH	IX	GlyONa	86
XLVI	Z-DL-Ala-Gly-OH	Ia	GlyONa	83
XLVII	Z-L-GluOBZL	VII	BZL	80
	L-CysOÄt		L-CysOÄt·HCl	
	BZL			
	OCH ₃			
XLVIII	Z-L-Glu-GlyOÄt	VIII	GlyOÄt	81
XLIX	Z-DL-Phe-Gly-OH	XVIa	GlyONa	84.5

Die guten Ergebnisse der Aminolyseversuche lassen bereits die grundsätzliche Eignung der Aminoacyl- und Peptidyl-selenophenole zur Peptidsynthese erkennen. Aus diesem Grunde wurden Racemisierungsuntersuchungen durchgeführt. Zur Bestimmung des Racemisierungsgrads wurde von uns der ANDERSON-Test gewählt. Aus Benzyloxycarbonyl-glycin und L-Phenylalanin-selenophenylester-hydrobromid (XXIII) wurde nach der Methode der gemischten Anhydride mit Chlorameisensäure-äthylester der aktive Dipeptidester XXIX synthetisiert. Durch Umsetzung von XXIX mit freiem Glycin-äthylester in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wurde das ANDERSON-Peptid (XXXVI) erhalten. Sämtliche optisch aktiven Ausgangs- und Zwischenprodukte zur Darstellung des ANDERSON-Peptides wurden nicht durch mehrfaches Umkristallisieren bis zur Schmelzpunkts- und Drehwertskonstanz gereinigt. Durch

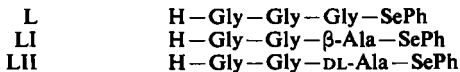
fraktionierte Kristallisation des lediglich mit Äther digerierten *N*-Benzyloxycarbonyl-glycyl-L-phenylalanyl-glycin-äthylesters aus Äthanol konnte das schwerer lösliche DL-Peptid vom L-Antipoden abgetrennt werden. Die Ergebnisse von drei Versuchsreihen sind in der Tab. 5 zusammengestellt. Die Kristallisation des Racemats aus der 2-proz. äthanolischen Lösung bei 0° setzte in der Regel erst nach 8–12 Stunden ein.

Tab. 5. Racemisierungsgrad bei der Synthese des ANDERSON-Peptids

Rohprodukt			Ausb. (%) und (Schmp.) nach der fraktionierten Kristallisation	
Ausb. (%)	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ *	DL-Peptid	L-Antipode
90	117–119°	– 10.5°	6 (132–134°)	69 (116–117.5)
87	114–117°	– 9.8°	4.5 (133–134°)	61 (118°)
89	115–118°	– 9.7°	9 (132°)	81 (117.5–118.5°)

* (c = 2, in Äthanol)

Die neuen aktivierten Ester ließen sich auch zur Synthese ringförmiger Peptide verwenden. Zu vergleichenden Studien wurden vorerst nur bekannte Cyclopeptide aufgebaut. Die Hydrobromide folgender aktivierter Ester von Tripeptiden wurden der Ringschlußreaktion in Pyridin unterworfen, wobei durch Verdopplungsreaktion die entsprechenden cyclischen Hexapeptide entstanden:



Die Cyclisierung von L zum *cyclo*-Hexaglycyl¹⁹⁾ wurde bei jeweils gleicher Konzentration (10^{–2} Mol/l, in Pyridin) einmal durch 5stdg. Erhitzen (46% Ausb.) unter Rückfluß und zum anderen durch 18stündige Reaktion bei Raumtemperatur (28% Ausb.) vorgenommen. Unter den gleichen Konzentrationsbedingungen ergab die verdoppelnde Cyclisierung von LI bei Rückflußtemperatur das *cyclo*-Glycyl-glycyl-β-alanyl-glycyl-glycyl-β-alanyl¹²⁾ in 47-proz. Ausbeute.

Die Ringschlußreaktion von LII zum *cyclo*-Glycyl-glycyl-DL-alanyl-glycyl-glycyl-DL-alanyl²⁰⁾ bei analoger Verdünnung und einer Cyclisierungsdauer von 24 Stunden bei Raumtemperatur ergab das Cyclopeptid in 37-proz. Ausbeute, während bei Rückflußtemperatur (5 Stdn.) und einer Konzentration von 1 mMol/l die Ausbeute auf 61 % gesteigert werden konnte. Schließlich wurden Versuche unternommen, ein cyclisches Glutamylpeptid zu synthetisieren. Der mit Selenophenol monoaktivierte Diester der Glutaminsäure (XXIV) wurde mit Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin gekuppelt und der erhaltene benzyloxycarbonyl-tripeptid-α-aktivierte Diester (XXXIV) mit HBr/Eisessig entacyliert. Die guten Ausbeuten der oben angeführten Cyclisierungsversuche bei Raumtemperatur gaben uns die Gewähr für eine hinreichende Reaktionsfähigkeit der α-ständigen Selenophenylestergruppierung bei der verdoppelnden Ringschlußreaktion von Glycyl-glycyl-L-glutaminsäure-γ-methylester-α-selenophenylester zum entsprechenden Cyclopeptid. Dadurch hofften wir die diskutierten Konkurrenzreaktionen²¹⁾ der γ-ständigen Methylestergruppe, die bei höheren Reaktionstemperaturen

¹⁹⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN, W. RITTEL und P. SIEBER, *Helv. chim. Acta* **39**, 872 [1956].

²⁰⁾ M. ROTHE, I. ROTHE, H. BRÜNING und K.-D. SCHWENKE, *Angew. Chem.* **71**, 700 [1959].

²¹⁾ Vgl. H. JESCHKEIT, *Dissertat. Univ. Halle* 1961.

direkt bzw. über eine voranlaufende α - γ -Isomerisierung zu α -Pyrrolidonderivaten führt, weitgehend auszuschalten. Mehrere Cyclisierungsversuche bei Raumtemperatur (24 Stdn., Konzentration $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) führten jedoch zu keinem definierten Cyclopeptid.

Herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK für die Förderung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikro-Heiztisch „Boetius“ bestimmt (korrigiert). Die Drehwertbestimmungen erfolgten in einem 2-Dezimeter-Rohr mit einer Ablesegenauigkeit von $\pm 0.01^\circ$.

1. *Allgemeine Darstellungsmethode der N-geschützten Aminosäure-selenophenylester*: In einem mit KPG-Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wird 1 Äquiv. *N-geschützte Aminosäure* in absol. Tetrahydrofuran (50 ccm für 0.01 Mol) gelöst, 1 Äquiv. *Triäthylamin* hinzugegeben und die Mischung auf -15° abgekühlt. Unter starkem Rühren tropft man 1 Äquiv. *Chlorameisensäure-äthylester* hinzu. Die Reaktionslösung wird 10 Min. bei -10° belassen. Danach gibt man schnell 1 Äquiv. *Selenophenol* hinzu. Die Reaktionsmischung wird noch 30 Min. bei -10° und schließlich 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (etwa 20 ccm für einen 0.01 m Ansatz) wird das Tetrahydrofuran i. Vak. abdestilliert. In den meisten Fällen kristallisiert das Rohprodukt nach einigen Stdn. Man digeriert nacheinander mit Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Durch Umkristallisieren aus den in Tab. 6 angegebenen Lösungsmitteln erfolgt die Reinigung des Rohproduktes. Bei nichtkristallisierenden Verbindungen wird das Öl in Essigester aufgenommen, die Lösung mit Wasser, gesätt. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gründlich gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Essigester i. Vak. abdestilliert.

2. *Allgemeine Darstellungsmethode der Aminosäure-selenophenylester-hydrobromide*: Die *Benzoyloxycarbonyl-aminosäure-selenophenylester* werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit einer 36-proz. Lösung von *HBr* in Eisessig (ca. 1 ccm auf 1 mMol) versetzt. Einige Sek. nach der Zugabe setzt eine stürmische CO_2 -Entwicklung ein. In der Regel entsteht nach ungefähr 10 Min. eine klare Lösung (einige Hydrobromide kristallisieren bereits in dieser Lösung aus). Der Ansatz wird unter gelegentlichem Umschütteln insgesamt 30 Min. stehengelassen. Anschließend versetzt man mit absol. Äther, wobei die *Hydrobromide* kristallin ausfallen. Lediglich XXIII und XXIII a kristallisieren erst nach mehrstg. Stehenlassen ohne vorherige Absecheidung als Öl. Auf der Fritte werden die Hydrobromide sorgfältig mit Äther gewaschen und anschließend aus absol. Äthanol/absol. Äther umgefällt (Tab. 8).

3. *Darstellung der N-Benzoyl-aminosäure-selenophenylester*: Zu einer Lösung von 0.01 Mol *Aminosäure-selenophenylester-hydrobromid* in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gibt man 2.8 ccm *Triäthylamin*. Nach Abkühlen auf -15° wird mit 0.01 Mol *Benzoylchlorid* versetzt und 30 Min. bei -10° sowie 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure, Wasser, gesätt. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung i. Vak. eingeengt und mit Petroläther überschichtet.

N-Benzoyl-S-benzyl-DL-cystein-selenophenylester: Ausb. 82%, Schmp. 148—149°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SSe}$ (454.5) Ber. C 60.79 H 4.66 N 3.08 Gef. C 60.55 H 4.70 N 3.33

N-Benzoyl-DL-phenylalanin-selenophenylester: Ausb. 80%, Schmp. 155—157°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Se}$ (408.4) Ber. C 64.69 H 4.69 N 3.43 Gef. C 64.32 H 4.34 N 3.86

Tab. 6. *N*-geschützte Aminosäure-selenophenylester

Verbindung	Schmp. (Essigester/ Petroläther)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H	N
I	101–102°	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ Se (362.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.87	4.73 5.02	3.87 3.96
Ia	84°	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ Se (362.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.07	4.73 4.98	3.87 3.95
II	68.5–69.5°	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ Se (362.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.34	4.73 5.18	3.87 3.90
III	91.5°	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ Se (358.2)	Ber. 57.00 Gef. 57.05	3.66 3.53	3.91 4.07
IV	93.5–94.5°	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ Se (358.2)	Ber. 57.00 Gef. 56.83	3.66 4.02	3.91 4.03
V	124.5–125.5° (Äthanol)	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅ Se (496.4)	Ber. 60.50 Gef. 60.57	4.67 4.28	2.82 3.31
VI	105–106°	C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ SSe (484.5)	Ber. 59.51 Gef. 59.70	4.78 4.85	2.89 3.07
VIa	92–93°	C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ SSe (484.5)	Ber. 59.51 Gef. 59.46	4.78 4.56	2.89 3.01
VII	88–89° (Äthanol)	C ₂₆ H ₂₅ NO ₅ Se (510.4)	Ber. 61.19 Gef. 61.20	4.94 4.94	2.74 3.02
VIII	104.5–105° (Äthanol)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ Se (434.3)	Ber. 55.31 Gef. 55.09	4.88 4.87	3.22 3.70
IX	70.5–71°	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃ Se (348.3)	Ber. 55.18 Gef. 54.90	4.34 4.34	4.02 4.05
X	101°	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃ Se (344.2)	Ber. 55.84 Gef. 55.93	3.22 3.58	4.07 4.26
XI	87–88°	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃ SSe (498.5)	Ber. 60.24 Gef. 60.20	5.06 5.38	2.81 3.28
XII	64.5–65.5°	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃ Se (404.4)	Ber. 59.40 Gef. 59.56	5.73 5.79	3.46 3.66
XIII	102–103°	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ Se (400.3)	Ber. 60.00 Gef. 60.34	4.78 4.70	3.50 3.75
XIV	90.5–92°	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ SSe (422.4)	Ber. 54.03 Gef. 54.14	5.01 5.09	3.32 3.66
XV	91–91.5°	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ Se (390.3)	Ber. 58.46 Gef. 58.81	5.43 5.54	3.59 3.54
XVI	112–113°	C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ Se (438.4)	Ber. 63.03 Gef. 63.17	5.06 4.93	3.20 3.35
XVIa	135–136°	C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ Se (438.4)	Ber. 63.03 Gef. 62.71	5.06 4.95	3.20 3.27
XVII	92–93°	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ Se (390.3)	Ber. 58.46 Gef. 58.28	5.43 5.51	3.59 3.55
XVIII	104°	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ Se (386.3)	Ber. 59.20 Gef. 59.69	4.47 4.27	3.63 3.71

4. *Benzoyloxycarbonyl-glycyl-glycin-selenophenylester (XXVIII)*: 2.66 g (10.0 mMol) *Benzoyloxycarbonyl-glycyl-glycin*²²⁾ werden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 1.4 ccm (10 mMol) *Triäthylamin* läßt man unter Rühren bei –15° 1.09 g (10.0 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* zutropfen, rührt noch 10 Min. bei –10° und gibt dann unter

²²⁾ M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1192 [1932].

Tab. 7. Optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$ einiger Selenophenylester aus Tab. 6

Verbindung	α	t	c	Lösungsmittel
I	-13.1°	22°	1.012	Dimethylformamid
VI	-109.5°	24°	1.146	Dimethylformamid
VII	-16.5°	22°	0.5	Äthanol
VIII	-31.8°	23°	0.988	Äthanol
XII	-47.5°	24°	2.1	Dimethylformamid
XVI	-70°	24°	4.0	Dimethylformamid

Tab. 8. Aminosäure-selenophenylester-hydrobromide

Verbindung	Schmp. (Zers.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	
XIX	176°	C ₈ H ₁₀ NOSe]Br (295.1)	Ber.	32.57	3.42	4.75
			Gef.	32.79	3.77	5.09
XX	158—160°	C ₉ H ₁₂ NOSe]Br (309.1)	Ber.	34.97	3.92	4.53
			Gef.	35.10	3.95	4.43
XX a	126—127°	C ₉ H ₁₂ NOSe]Br (309.1)	Ber.	34.97	3.92	4.53
			Gef.	34.57	3.68	4.96
XXI	170—172°	C ₁₆ H ₁₈ NOSSe]Br (431.3)	Ber.	44.56	4.21	3.25
			Gef.	44.23	4.05	3.59
XXI a	163—165°	C ₁₆ H ₁₈ NOSSe]Br (431.3)	Ber.	44.56	4.21	3.25
			Gef.	44.62	4.33	3.51
XXII	167—170°	C ₁₇ H ₂₀ NOSSe]Br (445.3)	Ber.	45.86	4.53	3.15
			Gef.	46.09	4.84	3.56
XXIII	155—156°	C ₁₅ H ₁₆ NOSe]Br (385.2)	Ber.	46.78	4.19	3.64
			Gef.	46.86	4.41	3.99
XXIII a	182—183°	C ₁₅ H ₁₆ NOSe]Br (385.2)	Ber.	46.78	4.19	3.64
			Gef.	46.84	4.27	3.74
XXIV	174—175°	C ₁₂ H ₁₆ NO ₃ Se]Br (381.1)	Ber.	37.81	4.23	3.68
			Gef.	38.15	4.36	3.96
XXV	156—158°	C ₁₂ H ₁₈ NOSe]Br (351.2)	Ber.	41.02	5.17	4.08
			Gef.	40.89	4.95	4.34
XXVI	163—165°	C ₁₁ H ₁₆ NOSe]Br (337.1)	Ber.	39.19	4.79	4.16
			Gef.	39.45	5.10	4.37
XXVII	156—158°	C ₉ H ₁₂ NOSe]Br (309.1)	Ber.	34.97	3.92	4.53
			Gef.	34.55	4.18	4.69

starkem Rühren 1.57 g (10.0 mMol) *Selenophenol* zu. Man rührt noch 30 Min. bei -10° und 1 Stde. bei Raumtemperatur und dampft nach Zugabe von 20 ccm Wasser das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, die Lösung mit Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. stark eingeeengt. Beim Übersichten mit Petroläther kristallisiert der *Dipeptid-selenophenylester* aus. Ausb. 3.28 g (81 %), Schmp. 109—110°.

C₁₈H₁₈N₂O₄Se (405.3) Ber. C 53.34 H 4.48 N 6.91 Gef. C 53.46 H 4.48 N 7.15

5. *N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-L-phenylalanin-selenophenylester (XXIX)*: 20.9 g (100 mMol) *N-Benzoyloxycarbonyl-glycin* werden in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 14.0 ccm (100 mMol) *Triäthylamin* wird auf -15° abgekühlt und unter Rühren werden 10.9 g (100 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* zugetropft. Man läßt 10 Min. bei -10° stehen und gibt dann 14.0 ccm (100 mMol) *Triäthylamin* und daran anschließend unter starkem

Rühren 38.5 g (100 mMol) *L*-Phenylalanin-selenophenylester-hydrobromid, gelöst in Tetrahydrofuran/Wasser, schnell hinzu. Die Reaktionsmischung wird noch 1/2 Stde. bei -10° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend i. Vak. das organische Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, die Lösung mit Wasser, 2*n* HCl, gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. stark eingengt. Nach Übersichten mit Petroläther kristallisiert der *Dipeptidester*. Ausb. 44.6 g (90%), Schmp. 95–96°, $[\alpha]_D^{25}$: -59.5° ($c = 2$, in Dimethylformamid).

C₂₅H₂₄N₂O₄Se (495.4) Ber. C 60.62 H 4.88 N 5.66 Gef. C 60.55 H 4.89 N 5.91

6. *N*-Benzyloxycarbonyl-glycyl-*DL*-phenylalanin-selenophenylester (XXXa): 2.09 g (10.0 mMol) *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin und 3.85 g (10.0 mMol) *DL*-Phenylalanin-selenophenylester-hydrobromid werden, wie unter 5. beschrieben, zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Petroläther umgefällt. Ausb. 4.35 g (88%), Schmp. 123°.

C₂₅H₂₄N₂O₄Se (495.4) Ber. C 60.62 H 4.88 N 5.66 Gef. C 60.43 H 4.87 N 5.77

7. *N*-Benzyloxycarbonyl-glycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-selenophenylester (XXX): 2.09 g (10.0 mMol) *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin und 4.31 g (10.0 mMol) *S*-BZL-*L*-Cystein-selenophenylester-hydrobromid werden, wie unter 5. beschrieben, gekuppelt. Das Rohprodukt wird aus Äthanol/Hexan umgefällt. Ausb. 4.06 g (75%), Schmp. 93–95°, $[\alpha]_D^{25}$: -10.3° ($c = 0.5$, in Dimethylformamid).

C₂₆H₂₆N₂O₄SSe (541.5) Ber. C 57.67 H 4.84 N 5.17 Gef. C 57.57 H 5.09 N 5.34

8. *Allgemeine Darstellungsmethode der N*-Benzyloxycarbonyl-tripeptid-selenophenylester: 1 Äquiv. *N*-Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin wird in absol. Tetrahydrofuran unter Zusatz von 1 Äquiv. Triäthylamin gelöst und bei -15° mit 1 Äquiv. Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Man läßt 10 Min. bei -10° rühren und gibt dann 1 Äquiv. Triäthylamin und sofort danach 1 Äquiv. des entspr. Aminosäure-selenophenylester-hydrobromids, gelöst in Tetrahydrofuran/Wasser, hinzu. Die Mischung wird 30 Min. bei -10° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans wird wie unter 5. aufgearbeitet. In Tab. 9 sind die auf diese Weise dargestellten Verbindungen zusammengestellt.

Tab. 9. *N*-Benzyloxycarbonyl-tripeptid-selenophenylester

Verbindung	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	
XXXI	135–136°	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ Se (462.4)	Ber.	51.95	4.58	9.09
	(Essigester/PÄ *)		Gef.	52.14	4.93	9.39
XXXII	132–132.5°	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ Se (476.4)	Ber.	52.94	4.87	8.82
	(Essigester/PÄ)		Gef.	53.20	4.82	8.93
XXXIII **)	79–80°	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ Se (476.4)	Ber.	52.94	4.87	8.82
	(Essigester/PÄ)		Gef.	52.99	5.42	9.19
XXXIII a	136–137°	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ Se (476.4)	Ber.	52.94	4.87	8.82
	(Äthanol)		Gef.	53.00	4.87	9.07
XXXIV ***)	92.5–93.5°	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₇ Se (548.5)	Ber.	52.56	4.96	7.66
	(Essigester/PÄ)		Gef.	52.16	5.19	7.63

*) PÄ = Petroläther.

**) $[\alpha]_D^{25}$: -19.5° ($c = 1.138$, in Dimethylformamid).

***) $[\alpha]_D^{25}$: -38.8° ($c = 2$, in Dimethylformamid).

9. *Allgemeine Darstellungsverfahren der N*-geschützten Peptidderivate in Tab. 4 durch Aminolyse
Weg A: Zu einer Lösung von 0.01 Mol *N*-geschütztem Aminosäure- bzw. Peptid-selenophenylester in 50 ccm Tetrahydrofuran, Essigester oder Acetonitril gibt man 0.01 Mol Aminosäureester (bei Verwendung der Esterhydrochloride werden 0.01 Mol Triäthylamin hinzuge-

fügt). Sofort nach Zugabe der Aminokomponente verfärbt sich die Lösung durch freigesetztes Selenophenol. Nach der angegebenen Reaktionszeit (s. Tab. 10) wird das organische Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure, Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gründlich gewaschen. Die Essigesterlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingeeengt und die *Peptidderivate* werden aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Weg B: 0.01 Mol des *N-geschützten Aminosäure-selenophenylesters* werden in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0.01 Mol *Aminosäure* in 10 ccm *n NaOH* versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen Methanol wird die Reaktionslösung unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft, die wäßr. Phase ausgeäthert und mit 2*n* HCl angesäuert, wobei das *Peptidderivat* ausfällt, das aus den angegebenen Lösungsmitteln (s. Tab. 10) umkristallisiert wird.

10. *Glycyl-glycyl-glycin-selenophenylester-hydrobromid (L·HBr)**: 4.62 g der *Benzyloxy-carbonylverbindung XXXI* werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5 ccm einer 36-proz-Lösung von *HBr/Eisessig* versetzt. Nach ca. 2 Stdn. fällt man mit viel Äther das *Peptid-hydrobromid* aus. Es wird gründlich mit Äther gewaschen. Ausb. 3.8 g (93%) farbloses, hygroskopisches Kristallpulver.

$C_{12}H_{16}N_3O_3Se]Br(409.2)$ Ber. N 10.27 Gef. N 9.87

11. *Glycyl-glycyl-β-alanin-selenophenylester-hydrobromid (LI·HBr)*: 5.1 g *XXXII* werden wie vorstehend mit 10 ccm *HBr/Eisessig* behandelt. Ausb. 4.12 g (91%).

$C_{13}H_{18}N_3O_3Se]Br(423.2)$ Ber. N 9.93 Gef. N 9.52

12. *Glycyl-glycyl-DL-alanin-selenophenylester-hydrobromid (LII·HBr)*: 4.9 g *XXXIIIa* werden mit 10 ccm *HBr/Eisessig* wie unter 10. behandelt. Ausb. 4.1 g (94%).

$C_{13}H_{18}N_3O_3Se]Br(423.2)$ Ber. N 9.93 Gef. N 9.72

13. *Glycyl-glycyl-L-glutaminsäure-γ-methylester-α-selenophenylester-hydrobromid*: 5.5 g *XXXIV* werden mit 10 ccm *HBr/Eisessig*, wie oben angegeben, behandelt. Ausb. 4.78 g. (97%)

$C_{16}H_{22}N_3O_5Se]Br(495.3)$ Ber. N 8.48 Gef. N 8.47

14. *cyclo-Hexaglycyl*

a) *Cyclisierung bei Rückflußtemperatur*: 4.6 g des *Tripeptid-selenophenylester-hydrobromids L* werden in 1120 ccm absol. Pyridin gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich bereits nach kurzer Zeit das Reaktionsgemisch rot verfärbt. Das Pyridin wird i. Vak. abdestilliert. Den dunklen öligen Rückstand verreibt man solange mit Äther, bis das Produkt kristallin wird. Das Rohprodukt wird in ca. 1.5 l Wasser gelöst und durch 2 hintereinandergeschaltete Säulen mit stark saurem (KPS 200) und stark basischem (L 150) Wofatit-Ionenaustauscher filtriert. Man wäscht mit sehr viel Wasser nach. Das ninhydrinnegative Filtrat wird i. Vak. zur Trockne verdampft, der farblose Rückstand aus Wasser umkristallisiert und i. Hochvak. bei 155° über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.886 g (46%), Schmp. > 350° (Lit.¹⁹⁾: > 300°).

$C_{12}H_{18}N_6O_6(342.3)$ Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.56 Gef. C 41.79 H 5.74 N 24.26

b) *Cyclisierung bei Raumtemperatur*: 0.867 g *L* werden in 213 ccm absol. Pyridin gelöst und 18 Stdn. bei Raumtemperatur mechanisch gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a) beschrieben. Ausb. 0.102 g (28%), Schmp. > 350°.

Gef. C 41.90 H 5.41 N 24.37

15. *cyclo-Glycyl-glycyl-β-alanyl-glycyl-glycyl-β-alanyl*: Eine Lösung von 2.133 g *LI* in 520 ccm absol. Pyridin wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Reaktionsansatz, wie unter

*¹⁾ Die Peptid-selenophenylester-hydrobromide aus 10.—13. wurden ohne weitere Reinigung zur Cyclisierung verwendet.

Tab. 10. Reaktionsbedingungen und analytische Charakterisierung der nach 9. dargestellten Peptidderivate

Verbindung	Schmp. (Essigester/ Petroläther)	Weg (Lösungs- mittel)	Rk.-Zeit (Stdn.)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
XXXV a)	110°	A (Essigester)	1				
XXXVI b)	117–118°	A (THF)	1				
XXXVI a)	134–135° Lit. 24): 132–134°	A (Essigester)	12				
XXXVII	99–100° Lit. 25): 100°	A (THF)	12				
XXXVIII	110–111°	A (THF)	12	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ (336.4)	Ber. 60.70 Gef. 61.10	7.19 7.52	8.33 8.38
XXXIX	113° (Äthanol)	A (Acetonitril)	12	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₇ (442.5)	Ber. 62.44 Gef. 62.34	5.92 6.10	6.33 6.24
XL	82–83.5°	A (Acetonitril)	12	C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₅ (294.3)	Ber. 57.50 Gef. 57.64	6.16 5.93	9.52 9.68
XLI	93.5° Lit. 26): 91°	A (Acetonitril)	12				
XLII	84–85°	A (Acetonitril)	12	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₅ (398.5)	Ber. 66.30 Gef. 66.57	6.58 6.71	7.03 6.98
XLIII	80° Lit. 27): 77–79°	A (Acetonitril)	12				
XLIV	148.5–149°	A (Acetonitril)	12	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ (290.3)	Ber. 57.94 Gef. 58.30	4.86 4.92	9.65 9.92
XLV	179° (Wasser) Lit. 22): 178°	B	4				
XLVI c)	135.5–136.5° (Methanol)	B	4				
XLVII d)	92–93°	A (THF)	8	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₇ S (592.7)	Ber. 64.85 Gef. 64.48	6.12 5.99	4.73 4.86
XLVIII e)	94–95°	A (THF)	10				
XLIX	157–159° Lit. 30): 157–158°	B	0.5				

a) $[\alpha]_D^{25}$: -16.1° ($c = 2$, in Äthanol), Lit. 23): $[\alpha]_D^{25}$: -16.6° ($c = 2$, in Äthanol); Schmp. 110–113°.

b) Rohprodukt: $[\alpha]_D^{25}$: -10.5° ($c = 2$, in Äthanol), Schmp. 117–119°, umkristallisiert: $[\alpha]_D^{25}$: -11.8° ($c = 1.99$, in Äthanol), Schmp. 117–118°, Lit. 23): $[\alpha]_D^{25}$: -12.0° ($c = 2$, in Äthanol); Schmp. 117–118°.

c) Lit. 28): Schmp. 133°.

d) $[\alpha]_D^{25}$: -31.5° ($c = 2.004$, in Dimethylformamid).

e) $[\alpha]_D^{25}$: -14.1° ($c = 1.81$, in Eisessig), Lit. 29): $[\alpha]_D^{25}$: -14.2° ($c = 1.824$, in Eisessig); Schmp. 93–94°.

23) R. W. YOUNG, K. H. WOOD, R. J. JOYCE und G. W. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2126 [1956].

24) J. R. VAUGHAN JR. und R. L. OSATO, J. Amer. chem. Soc. **74**, 676 [1952].

25) B. F. ERLANGER und E. BRAND, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3508 [1951].

26) ST. GOLDSCHMIDT und F. OBERMEIER, Liebigs Ann. Chem. **588**, 24 [1954].

27) TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

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

29) G. LOSSE, H. JESCHKEIT und W. LANGENBECK, Chem. Ber. **96**, 204 [1963].

30) K. SCHLÖGL, F. WESSELY und E. WAWERSICH, Mh. Chem. **85**, 957 [1954].

14a) beschrieben, aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Ausb. 0.439 g (47%), Schmp. 358° (Zers.).

$C_{14}H_{22}N_6O_6$ (370.4) Ber. C 45.38 H 5.98 N 22.69 Gef. C 44.91 H 6.04 N 22.43

Das *Cyclopeptid* erweist sich im Schmp. und IR-Spektrum (Tab. 11) als übereinstimmend mit einem nach der Thiophenylester-Methode gemeinsam von M. ROTHE¹²⁾ und uns dargestellten ringförmigen Peptid gleicher Sequenz.

16. *cyclo-Glycyl-glycyl-DL-alanyl-glycyl-glycyl-DL-alanyl*

a) *Cyclisierung bei Rückflußtemperatur*: 0.833 g *LII* werden in 990 ccm absol. Pyridin gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend. Ausb. 0.221 g (61%), Schmp. > 350°. Das *Cyclopeptid* wird aus wäbr. Methanol umkristallisiert und i. Hochvak. über P_2O_5 bei 155° getrocknet. Die charakteristischen Banden des IR-Spektrums sind in Tab. 11 aufgeführt.

$C_{14}H_{22}N_6O_6$ (370.4) Ber. C 45.38 H 5.98 N 22.69 Gef. C 45.09 H 6.28 N 22.71

b) *Cyclisierung bei Raumtemperatur*: 1.556 g *LII* in 370 ccm absol. Pyridin werden 24 Stdn. mechanisch gerührt und in bekannter Weise aufgearbeitet. Ausb. 0.254 g (37%), Schmp. > 350°.

Gef. C 44.87 H 5.41 N 22.41

Tab. 11. Charakteristische Banden der IR-Spektren (in cm^{-1}) in Nujol von *cyclo-Gly-Gly-β-Ala-Gly-Gly-β-Ala* (A) und *cyclo-Gly-Gly-DL-Ala-Gly-Gly-DL-Ala* (B)

Zuordnung	A		B
	Selenophenyl- ester-Methode	Thiophenyl- ester-Methode ³¹⁾	Selenophenyl- ester-Methode
Amidbande I	1700 m	1700 m	
	1680 m	1680 m	
	1645 ss	1640 ss	1675 ss
Amidbande II	1585 m	1590 m	1570 ss
	1530 s	1530 s	1530 s
NH-Valenzschwingung	3380 m	3380 m	3490 ss
	3350 m	3350 m	3380 s
	3300 s	3300 s	3260 ss
	3110 w	3110 w	3090 m

*) ss = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach
(relative Intensität der Absorptionsbanden).

³¹⁾ Vgl. H.-D. JAKUBKE, Dissertat. Univ. Halle 1961.