

JOACHIM GANTE

Peptidähnliche Systeme, V¹⁾

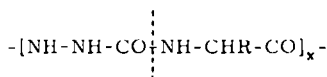
Über neuartige „Azapeptide“

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 11. August 1964)

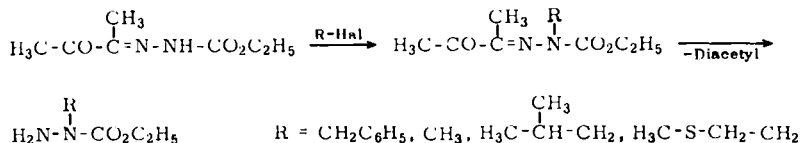
Aus Hydrazinen und α -Isocyanato-fettsäure-äthylestern wurden Dipeptid-Analoga vom α -Semicarbazino-(4)-fettsäure-Typ dargestellt. Diese wurden mit verschiedenen, aus Carbonsäurehydraziden — besonders Benzyloxycarbonyl(Z)-aminosäurehydraziden — und Phosgen erhaltenen 2-substituierten 1.3.4-Oxidazolonen-(5) zu „Aza“-Tri- bzw. -Tetrapeptiden umgesetzt. Mit Wasser bildeten 2-[α -(Z-Amino)-alkyl]-1.3.4-oxdiazolone-(5) symmetrische ω,ω' -Bis-[α -(Z-amino)-acyl]-carbohydrazide.

In den von uns in früheren Veröffentlichungen^{2,3)} beschriebenen „Azapeptiden“ vom α -Semicarbazino-(4)-fettsäure-Typ wechselten Aminosäure- und „Azaglycin“-Einheiten einander in monotoner Reihenfolge ab:



In der vorliegenden Arbeit wird nun in erster Linie über den Einbau auch anderer Azaaminosäure-Reste in die Peptid-Kette sowie über die unmittelbare Verknüpfung solcher Einheiten miteinander berichtet. Diese Ergebnisse sind ein Schritt zu dem Ziel, Peptidanaloga aufzubauen, in denen Anzahl, Stellung und Art der Azaaminosäure-Reste beliebig gewählt werden können, was uns z. B. im Hinblick auf eine Darstellung von Aza-Analogen natürlicher physiologisch aktiver Peptide interessiert.

Über den systematischen Aufbau von Azapeptiden ist unseres Wissens bisher nichts bekannt geworden. Lediglich einige Azaaminosäure-äthylester wurden schon dargestellt: K. RONCO und Mitarbb.⁴⁾ erhielten durch Alkylierung von Diacetyl-monoäthoxycarbonylhydrazon und anschließende Abspaltung des Diketons die Äthylester der Aza-Analogen von Phenylalanin, Alanin, Leucin und Methionin:



Von A. N. KURTZ und C. NIEMANN⁵⁾ wurde *N*-Acetyl-azaphenylalanin-äthylester synthetisiert.

¹⁾ IV. Mittell.: J. GANTE, Chem. Ber. 97, 2551 [1964].

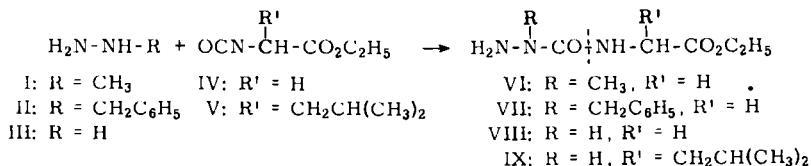
²⁾ J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 983 [1964].

³⁾ J. GANTE und W. LAUTSCH, Chem. Ber. 97, 994 [1964].

⁴⁾ K. RONCO und H. ERLLENMEYER, Helv. chim. Acta 39, 1045 [1956]; K. RONCO, B. PRIJS und H. ERLLENMEYER, ebenda 39, 1253, 2088 [1956].

⁵⁾ J. org. Chemistry 26, 1843 [1961].

Die Darstellung von Azapeptiden mit Resten verschiedener Azaaminosäuren gelang uns durch die Umsetzung von Methylhydrazin (I) bzw. Benzylhydrazin (II) mit Iso-cyanato-essigsäure-äthylester (IV)⁶⁾ zu Azaalanyl-glycin-äthylester ([2-Methyl-semicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester) (VI) bzw. Azaphenylalanyl-glycin-äthylester ([2-Benzyl-semicarbazino-(4)]-essigsäure-äthylester) (VII):

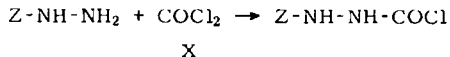


Daß tatsächlich die substituierte und nicht die freie Aminogruppe der Hydrazine mit IV reagiert hatte, wurde durch die Bildung eines *N*-Benzyliden- bzw. *N*-[*p*-Nitrobenzyliden]-Derivates von VI bzw. VII bewiesen. Bei einer 1.4-Substitution der Semicarbazid-Derivate wäre, wie M. BUSCH und R. FREY⁷⁾ bei analogen Untersuchungen festgestellt hatten, keine Reaktion mit den Aldehyden zu erwarten gewesen.

Auch die am α -Hydrazinstickstoff unsubstituierte „Stammverbindung“ von VI und VII, Azglycyl-glycin-äthylester (Semicarbazino-(4)-essigsäure-äthylester) (VIII), eine Substanz, welche wir früher durch Reaktion von Hydrazinhydrat (III) mit IV zwar schon dargestellt, jedoch ohne Isolierung zu 3.6-Dioxo-hexahydro-1.2.4-triazin weiterverarbeitet hatten³⁾, gewannen wir diesmal in 35-proz. Ausbeute durch die gleiche Umsetzung. Analog VIII wurde aus III und *L*- α -Isocyanato- γ -methyl-valeriansäure-äthylester (V)⁸⁾ Azglycyl-*L*-leucin-äthylester (*L*- α -Semicarbazino-(4)- γ -methyl-valeriansäure-äthylester) (IX) synthetisiert.

Bei der Verknüpfung zweier Azaaminosäure-Reste erwiesen sich geeignet substituierte 1.3.4-Oxdiazolone-(5) als verwendungsfähig, welche wir durch Umsetzung von Carbonsäurehydraziden mit Phosgen (X) erhielten.

Diese Reaktion hatten schon M. FREUND und Mitarbb.⁹⁾ bei einigen Phenylhydraziden beobachtet, während A. DORNOW und K. BRUNCKEN¹⁰⁾ sie auf mehrere unsubstituierte Hydrazine übertrugen. Daß jedoch nicht immer 1.3.4-Oxdiazolone-(5) entstehen, konnten wir kürzlich¹⁾ beim *Z*-Hydrazin zeigen, welches mit X β -*Z*-Hydrazincarbonsäurechlorid bildete.



Wir gewannen durch Reaktion von Acet- (XI), Benz- (XII), *Z*-Glycin- (XIII), *Z*-DL-Alanin- (XIV) und *Z*-*L*-Leucin-hydrazid (XV) mit X in Chloroform 2-Methyl- (XVI), 2-Phenyl- (XVII), 2-[*N*-*Z*-Aminomethyl]- (XVIII), DL-2-[α -(*Z*-Amino)-äthyl]- (XIX) sowie L-2-[α -(*Z*-Amino)- γ -methyl-butyl]-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XX). Die optische Aktivität von XV blieb in XX erhalten.

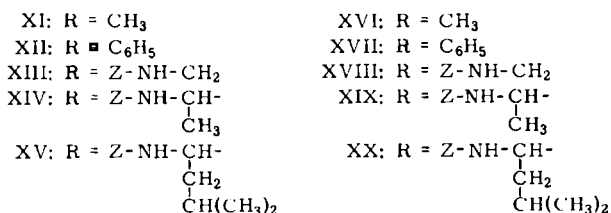
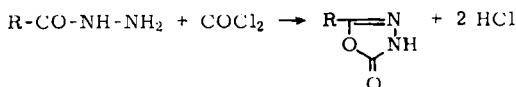
⁶⁾ W. SIEFKEN, Liebigs Ann. Chem. **562**, 105 [1949].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1362 [1903].

⁸⁾ ST. GOLDSCHMIDT und M. WICK, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 [1952].

⁹⁾ M. FREUND und B. B. GOLDSMITH, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1240, 2456 [1888]; M. FREUND und F. KUH, ebenda **23**, 2821 [1890].

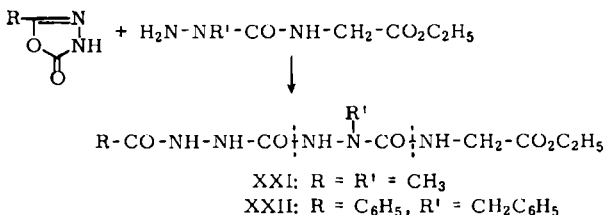
¹⁰⁾ Chem. Ber. **82**, 121 [1949].



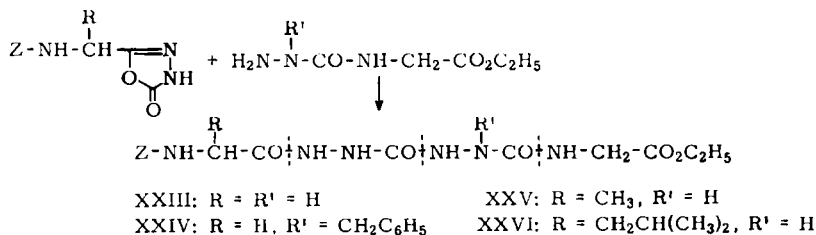
Während XVI^{10,11)} und XVII¹⁰⁻¹²⁾ auf gleiche Weise, nur unter anderen Reaktionsbedingungen, insbesondere in anderen Lösungsmitteln, schon von verschiedenen anderen Autoren synthetisiert wurden, waren XVIII, XIX und XX bisher unbekannt.

Die beschriebenen 1.3.4-Oxdiazolone-(5) konnten sehr leicht mit unseren Aza-Dipeptiden vom Semicarbazid-Typus (VI–VIII) zu Tri- bzw. Tetrapeptid-Analogen mit zwei direkt miteinander verbundenen Azaaminosäure-Resten umgesetzt werden, wobei Ringöffnung unter „aminolytischer Addition“ stattfand.

Aza-Tripeptide:



Aza-Tetrapeptide:



Diese Reaktionsweise des 1.3.4-Oxdiazolon-(5)-Systems hatten schon O. DIELS und H. OKADA¹³⁾ bei Einwirkung von Hydrazin auf XVII bei 100° entdeckt, wobei Monobenzoylcarbohydrazid entstand. Bei Reaktion von XVII mit siedendem Anilin (184°) erhielten die Autoren nicht, wie erwartet, 4-Phenyl-1-benzoyl-semicarbazid, sondern Benzhydrazid und *N,N'*-Diphenyl-harnstoff. Später wurde von A. STEMPER, J. ZELASKAS und J. A. AESCHLI-

¹¹⁾ TH. LIESER und G. NISCHK, Chem. Ber. **82**, 529 [1949]; H. TANIYAMA, B. YASUI und H. UCHIDA, J. pharmac. Soc. Japan **76**, 1300 [1956].

¹²⁾ H. C. CALDWELL, R. J. SEIWALD und J. H. BURCKHALTER, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. **47**, 799 [1958].

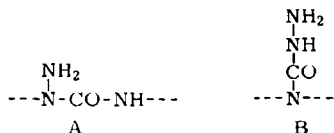
¹³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2438 [1912].

MANN¹⁴⁾ das Verhalten von 1.3.4-Oxdiazolonen-(5) gegenüber Aminen an verschiedenen Beispielen untersucht, wobei sie feststellten, daß mit steigender Temperatur die Bildung 1.4-disubstituierter Semicarbazide gegenüber der anderen von DIELS und OKADA gefundenen Reaktionsweise zurücktritt.

Übrigens findet die erstere Reaktion eine Parallele in der Umsetzung der Azlactone (1.3-Oxazolone-(5)) mit Aminen zu Acylaminosäureamiden, worauf sich bei Verwendung von Aminosäuren bzw. deren Estern Peptidsynthesen aufbauen lassen¹⁵⁾. Man kann die 1.3.4-Oxdiazolone-(5) formal auch als „Aza-Azlactone“ auffassen, wodurch das gleiche Verhalten beider heterocyclischer Systeme gegenüber Aminen verständlicher wird.

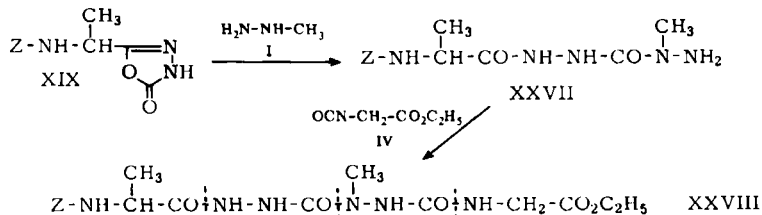
Wir ließen die substituierten 1.3.4-Oxdiazolone-(5) bei 110–145° mit unseren Semicarbazid-Derivaten reagieren, wobei ausschließlich die gewünschten Carbohydrazid-Derivate entstanden. So wurden XVI mit VI bzw. XVII mit VII zu den Tripeptid-Analogen Acetyl-azaglycyl-azaalanyl-glycin-äthylester (XXI) bzw. Benzoyl-azaglycyl-azaphenylalanyl-glycin-äthylester (XXII) umgesetzt. Ferner ergab die Reaktion von XVIII mit VIII bzw. VII und von XIX bzw. XX mit VIII die Tetrapeptid-Analogen Z-Glycyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXIII), Z-Glycyl-azaglycyl-azaphenylalanyl-glycin-äthylester (XXIV), Z-DL-Alanyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXV) und Z-L-Leucyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXVI). Die optische Aktivität von XX blieb in XXVI erhalten.

Daß die 1.3.4-Oxdiazolone-(5) tatsächlich mit der endständigen NH₂-Gruppe der Semicarbazid-Derivate und nicht mit einer der Semicarbazid-Carbonylgruppe benachbarten NH-Gruppe reagiert hatten — was zur Kettenverzweigung (gemäß A oder B; bei VI und VII besteht nur die letztere Möglichkeit) geführt hätte —, konnte durch



das Ausbleiben einer Reaktion mit *p*-Nitro-benzaldehyd zum Semicarbazon bzw. mit salpetriger Säure unter Desaminierung (bei A) bzw. Azidbildung (bei B) gesichert werden. In allen Fällen (XXI–XXVI) wurde die Ausgangssubstanz vollständig zurückgewonnen.

Die Verknüpfung zweier Azaaminosäure-Reste wurde auch auf anderem Wege als bisher beschrieben durchgeführt. So reagierte zunächst XIX mit I zu Z-DL-Alanyl-azaglycyl-[α -methyl-hydrazid] (XXVII):

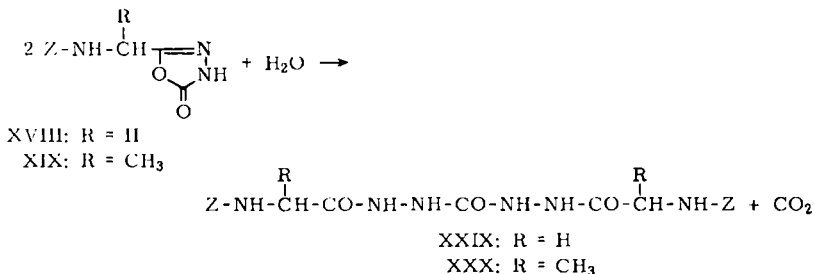


¹⁴⁾ J. org. Chemistry 20, 412 [1955].

¹⁵⁾ E. MOHR und TH. GEIS, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 798 [1908]; E. MOHR und F. STROSCHEIN, ebenda 42, 2521 [1909]; M. BERGMANN, F. STERN und CH. WITTE, Liebigs Ann. Chem. 449, 277 [1926].

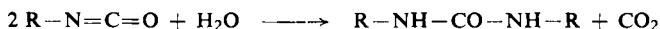
Die α -Stellung der Hydrazin-Methylgruppe in XXVII wurde durch die Bildung eines *p*-Nitro-benzyliden-Derivates erwiesen. Die weitere Umsetzung von XXVII mit IV führte also zum „Azasarkosin“-Peptidanalogen Z-DL-Alanyl-azaglycyl-azasarkosyl-glycin-äthylester (XXVIII).

Die Einwirkung von Wasser auf 1.3.4-Oxdiazolone-(5) führte zu symmetrisch ω,ω' -disubstituierten Carbohydraziden: XVIII und XIX wurden auf diese Weise in ω,ω' -Bis-[Z-glycyl]- bzw. ω,ω' -Bis-[Z-DL-alanyl]-carbohydrazid (XXIX bzw. XXX) übergeführt:



Als Konstitutionsbeweis diente die Reaktion von XVIII mit XIII zu einem Produkt, welches sich nach Misch-Schmp. und Analyse als identisch mit XXIX erwies.

Die Reaktion von 1.3.4-Oxdiazolonen-(5) mit Wasser verläuft offenbar analog wie die schon von A. W. HOFMANN¹⁶⁾ beschriebene und später von C. W. VAN HOOGSTRATEN¹⁷⁾ näher untersuchte Reaktion der Isocyanate zu disubstituierten Harnstoffen:



Das Auftreten dieser Reaktion bei den 1.3.4-Oxdiazolonen-(5) wird verständlich, wenn man sie als „maskierte“ Isocyanate des Typus R-CO-NH-N=C=O auffaßt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Azaalanyl-glycin-äthylester (VI): Zu einer eisgekühlten und stark gerührten Lösung von 1.0 ccm (19.1 mMol) I in 40 ccm Äther wurden innerhalb von 10 Min. 2.25 ccm (19.1 mMol) IV⁶⁾ getropft. Nach einer weiteren Stde. im Eisbad wurden die ausgefallenen farblosen Nadeln filtriert, mit kaltem Äther gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Ausb. 1.88 g (56%), Schmp. 71–72°.

C₆H₁₃N₃O₃ (175.2) Ber. C 41.13 H 7.50 N 23.99 Gef. C 40.93 H 7.59 N 23.70

N-Benzyliden-azaalanyl-glycin-äthylester: Eine Lösung von 0.28 g (1.6 mMol) VI und 0.20 ccm (2.0 mMol) Benzaldehyd in 3.0 ccm Äthanol wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurden 2.5 ccm H₂O, hinzugefügt und die kurz darauf ausgefallenen farblosen Kristalle nach 30 Min. aufgearbeitet. Ausb. 0.26 g (61%), Schmp. 115–116°.

C₁₃H₁₇N₃O₃ (263.3) Ber. C 59.30 H 6.52 N 15.96 Gef. C 59.17 H 6.48 N 16.14

*) Die Schmp. sind unkorrigiert. Das in den Versuchen verwendete Äthanol ist handelsüblicher „technisch absol.“ Alkohol.

¹⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 74, 13 [1850].

¹⁷⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 51, 414 [1932].

Azaphenylalanyl-glycin-äthylester (VII): Analog VI aus 2.0 ccm (17.2 mMol) II in 100 ccm Äther und 2.1 ccm (17.9 mMol) IV in 50 ccm Äther. Nach 24stdg. Stehenlassen im Eisschrank saugte man von geringen Verunreinigungen ab, dampfte das Filtrat auf dem Wasserbad ($\leq 50^\circ$) ein und entfernte Äther-Reste i. Vak. Das hinterbliebene farblose Öl wurde aus 50 ccm Essigester und 150 ccm Petroläther umgefällt. Nach 3 Tagen im Eisschrank kristallisierte es zu farblosen Nadeln, die mit Essigester/Petroläther (1:3) gewaschen und über P_2O_5 und Paraffin getrocknet wurden. Ausb. 3.2 g (74%), Schmp. $79-80^\circ$.

$C_{12}H_{17}N_3O_3$ (251.3) Ber. C 57.34 H 6.83 N 16.72 Gef. C 57.43 H 6.77 N 16.43

N-[p-Nitro-benzyliden]-azaphenylalanyl-glycin-äthylester: Ein Gemisch aus 0.406 g (1.62 mMol) VII, 0.244 g (1.62 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd, 10 ccm Äthanol und 0.4 ccm *n* HCl wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 24 Std. Ausb. 0.325 g (52%), Schmp. $178-179^\circ$.

$C_{19}H_{20}N_4O_5$ (382.4) Ber. C 59.18 H 5.28 N 14.65 Gef. C 58.94 H 5.51 N 15.06

Azaglycyl-glycin-äthylester (VIII): Zu einer eisgekühlten Lösung von 20 ccm (0.41 Mol) III (100-proz.) in 500 ccm Äthanol wurden unter starkem Rühren innerhalb von 4 Min. 48 ccm (0.41 Mol) IV getropft. Es wurde noch 10 Min. im Eisbad sowie 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach anschließender erneuter 1stdg. Eiskühlung wurde der entstandene Niederschlag filtriert, mit kaltem Äthanol gewaschen und aus 700 ccm Äthanol umkristallisiert. Nach 48 Std. wurden die Kristalle isoliert. Ausb. 21 g. Eindampfen des Filtrats auf 200 ccm erbrachte weitere 8 g (insgesamt 44%); farblose Nadeln vom Schmp. 109° .

$C_5H_{11}N_3O_3$ (161.2) Ber. C 37.25 H 6.90 N 26.12 Gef. C 37.43 H 7.45 N 25.97

Azaglycyl-L-leucin-äthylester (IX): Wie VIII aus 2.0 ccm (41 mMol) III (100-proz.) in 30 ccm Äthanol und 7.52 ccm (41 mMol) V⁸⁾. Das Gemisch wurde 15 Min. im Eisbad sowie 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Sodann wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 10 ccm Essigester aufgenommen und daraus mit 90 ccm Petroläther IX in Form kleiner Nadeln ausgefällt. Nach 24 Std. wurde filtriert, mit Essigester/Petroläther (1:10) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet. Ausb. 4.9 g (55%), Schmelzbereich $80-100^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: -39.3° ($c = 1$, in Äthanol).

$C_9H_{19}N_3O_3$ (217.3) Ber. C 49.74 H 8.83 Gef. C 49.91 H 8.22

2-Methyl-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XVI): Zu einer Lösung von 9.5 g $COCl_2$ in 50 ccm Chloroform wurde innerhalb von 10 Min. eine Lösung von 1.98 g XI in 70 ccm Chloroform unter starkem Rühren getropft. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich jedoch beim anschließenden 1stdg. Rückflußerhitzen (unter Rühren) wieder löste. Es wurde von wenigen Verunreinigungen abfiltriert, das Filtrat nach dem Erkalten mit 150 ccm Petroläther versetzt, die ausgefallenen farblosen Nadeln wurden nach einer halben Stde. filtriert, mit Chloroform/Petroläther (1:1) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet. Ausb. 1.70 g (63%), Schmp. $113-114^\circ$ (Lit.¹⁰⁾: 112°).

$C_3H_4N_2O_2$ (100.1) Ber. C 35.98 H 4.04 N 27.99 Gef. C 36.33 H 3.33 N 28.24

2-Phenyl-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XVII): Wie bei XVI erhielt man durch Zugabe von 6.9 g XII in 230 ccm Chloroform zu 52 g $COCl_2$ in 150 ccm Chloroform innerhalb von 1 Stde., 2.5stdg. Rückflußerhitzen und Hinzufügen von 800 ccm Petroläther nach 24stdg. Stehenlassen 5.10 g XVII (62%), Schmp. $136-138^\circ$ (Lit.¹⁰⁾: 138°).

$C_8H_6N_2O_2$ (162.2) Ber. N 17.27 Gef. N 17.23

2-[N-Z-Aminomethyl]-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XVIII): Analog XVI durch portionsweise Zugabe von 5.21 g XIII¹⁸⁾ zu 40 g $COCl_2$ in 100 ccm Chloroform innerhalb von 10 Min.,

¹⁸⁾ B. F. ERLANGER und E. BRAND, J. Amer. chem. Soc. 73, 3508 [1951].

1stdg. Rückflußerhitzen und Hinzufügen von 200 ccm Petroläther. Ausb. 5.3 g (91%), Schmp. 117°. Nach Umfällung aus Essigester/Petroläther (A-Kohle) verfilzte Nadeln vom Schmp. 118–119°.

$C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249.3) Ber. C 52.99 H 4.46 N 16.86 Gef. C 52.94 H 4.12 N 17.19

DL-2-[α-(Z-Amino)-äthyl]-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XIX): Darstellung analog XVI durch Zutropfen von 8.0 g XIV¹⁸⁾ in 150 ccm Chloroform zu 46 g $COCl_2$ in 150 ccm Chloroform innerhalb von 25 Min. Nach 1.5stdg. Rückflußerhitzen, Hinzufügen von 300 ccm Petroläther und 24stdg. Stehenlassen 7.57 g XIX (86%) vom Schmp. 111–112°.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263.3) Ber. C 54.72 H 4.99 N 15.96 Gef. C 55.12 H 4.83 N 16.30

L-2-[α-(Z-Amino)-γ-methyl-butyl]-1.3.4-oxdiazolon-(5) (XX): Wie bei XIX erhielt man aus 3.0 g XV¹⁹⁾ in 30 ccm Chloroform und 19 g $COCl_2$ in 100 ccm Chloroform bei Zusatz von 700 ccm Petroläther zunächst ein Öl, das jedoch bald gallertartig erstarrte. Nach 4 Tagen wurde filtriert, mit Chloroform/Petroläther (1:5) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet. Ausb. 2.92 g (89%), Schmp. 86–88° (Sintern 65°). Nach Lösen in 35 ccm Äther, Abfiltrieren von geringen Verunreinigungen und Zusetzen von 30 ccm Petroläther wurden nach 2 Tagen 2.0 g (61%) farblose Nadeln isoliert. Schmp. 91–92° (Sintern 65°), $[\alpha]_D^{25}$: –59.8° ($c = 1$, in Äthanol).

$C_{15}H_{19}N_3O_4$ (305.4) Ber. C 58.98 H 6.28 N 13.76 Gef. C 58.86 H 6.17 N 13.74

Acetyl-azaglycyl-azaalanyl-glycin-äthylester (XXI): 144 mg (1.44 mMol) XVI und 252 mg (1.44 mMol) VI wurden gut vermischt und 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Das glasige Reaktionsprodukt wurde in 4 ccm siedendem Äthanol aufgenommen, die Lösung von geringen Verunreinigungen abfiltriert und mit 125 ccm Äther versetzt. Nach 2 Stdn. wurde der entstandene Niederschlag filtriert, mit Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet. Ausb. 90 mg (23%), Schmelzbereich 100–135° (Sintern 70°); farblose, sehr hygroskopische Kristalle.

$C_9H_{17}N_5O_5$ (275.3) Ber. C 39.23 H 6.23 N 25.43 Gef. C 38.87 H 6.44 N 25.83

Benzoyl-azaglycyl-azaphenylalanyl-glycin-äthylester (XXII): 405 mg (2.5 mMol) XVII und 627 mg (2.5 mMol) VII wurden gut vermischt 1 Stde. auf 125–130° erhitzt. Das entstandene Öl wurde in 4 ccm Äthanol aufgenommen und die Lösung mit 4 ccm Wasser versetzt, wobei zunächst wieder ein Öl ausfiel, welches jedoch im Eisbad teilweise zu farblosen Nadeln kristallisierte. Diese wurden von Lösungsmittel und verbliebenem Öl abfiltriert, mit wenig Äthanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.18 g (17%), Schmp. 136–137°.

$C_{20}H_{23}N_5O_5$ (413.5) Ber. N 16.93 Gef. N 16.71

Z-Glycyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXIII): 0.33 g (1.33 mMol) XVIII und 0.22 g (1.37 mMol) VIII wurden innig vermengt 10 Min. auf 145° erhitzt, wobei nach anfänglicher Verflüssigung die Mischung wieder erstarrte. Nach Umkristallisieren aus 15 ccm Äthanol/ H_2O (1:1) erhielt man 0.39 g (71%), Schmp. 188–190°.

$C_{16}H_{22}N_6O_7$ (410.4) Ber. C 46.82 H 5.41 N 20.47 Gef. C 46.52 H 5.54 N 20.66

Z-Glycyl-azaglycyl-azaphenylalanyl-glycin-äthylester (XXIV): 0.20 g (0.80 mMol) XVIII und 0.20 g (0.80 mMol) VII wurden analog 1 Stde. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 7 ccm siedendem Äthanol aufgenommen und mit 10 ccm H_2O als bald kristallisierendes Öl ausgefällt. Nach Trocknen i. Vak. über P_2O_5 Ausb. 0.10 g (25%), Schmp. 161–163°.

$C_{23}H_{28}N_6O_7$ (500.6) Ber. C 55.18 H 5.65 N 16.79 Gef. C 54.96 H 5.57 N 16.91

¹⁹⁾ M. BERGMANN, L. ZERVAS, J. S. FRUTON, F. SCHNEIDER und H. SCHLEICH, J. biol. Chemistry 109, 325 [1935].

Z-DL-Alanyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXV): Ein Gemisch von 0.32 g (1.2 mMol) XIX und 0.20 g (1.2 mMol) VIII wurde 30 Min. auf 125° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus 3 ccm H₂O/Äthanol (2 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0.30 g (57%), Schmp. 177–178°; nach erneuter Umkristallisation Schmp. 180–181°.

C₁₇H₂₄N₆O₇ (424.5) Ber. C 48.09 H 5.71 N 19.81 Gef. C 48.21 H 5.70 N 19.66

Z-L-Leucyl-azaglycyl-azaglycyl-glycin-äthylester (XXVI): 0.20 g (0.66 mMol) XX und 0.105 g (0.66 mMol) VIII wurden 1 Stde. auf 130° erhitzt. Das glasige Reaktionsprodukt wurde aus 4 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.144 g (47%), farblose Kristalle vom Schmp. 136–138° (dünnflüssig bei 155°), $[\alpha]_D^{25}$: –10.5° (c = 0.4, in Aceton).

C₂₀H₃₀N₆O₇ (466.6) Ber. C 51.48 H 6.50 N 18.01 Gef. C 51.81 H 6.42 N 17.81

Z-DL-Alanyl-azaglycin-[α -methyl-hydrazid] (XXVII): Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von 0.30 ccm (5.7 mMol) I in 10 ccm Äthanol wurde unter Rühren innerhalb von 25 Min. eine Lösung von 0.72 g (2.7 mMol) XIX in 5 ccm Äthanol getropft. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt, nach dem Erkalten mit 30 ccm Petroläther versetzt, und die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden nach mehreren Stdn. aufgearbeitet und i. Vak. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet: 0.48 g, Schmp. 162–163° (Schäumen). Aus 10 ccm Äthanol Ausb. 0.30 g (36%), Schmp. 165–166°.

C₁₃H₁₉N₅O₄ (309.4) Ber. C 50.43 H 6.20 N 22.63 Gef. C 50.68 H 6.59 N 22.93

*Z-DL-Alanyl-azaglycin-[α -methyl- β -(*p*-nitro-benzyliden)-hydrazid]*: 67 mg (0.22 mMol) XXVII und 35 mg (0.23 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd wurden in 1 ccm Äthanol 75 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Stdn. wurde der entstandene feinkristalline, gelbe Niederschlag aufgearbeitet. Ausb. 60 mg (62%), Schmp. 201–202°. Aus Äthanol Schmp. 202–203°.

C₂₀H₂₂N₆O₆ (442.5) Ber. C 54.27 H 5.02 N 18.99 Gef. C 54.13 H 5.04 N 19.44

Z-DL-Alanyl-azaglycyl-azasarkosyl-glycin-äthylester (XXVIII): 0.10 g (0.32 mMol) XXVII und 0.045 ccm (0.38 mMol) IV wurden in 10 ccm Essigester (gereinigt und über CaCl₂ getrocknet) 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 25 ccm Petroläther ein Öl ausgefällt, das nach Umfällen aus 8 ccm Äthanol mit 25 ccm Äther und 150 ccm Petroläther erst nach 3 Wochen kristallisiert war. Es wurde filtriert, mit Äther/Petroläther (1 : 5) gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Ausb. 40 mg (29%), Schmelzbereich 140–147°.

C₁₈H₂₆N₆O₇ (438.5) Ber. C 49.26 H 5.98 N 19.15 Gef. C 49.60 H 6.23 N 19.48

ω . ω' -Bis-[Z-glycyl]-carbohydrazid (XXIX)

a) 80 mg XVIII wurden mit 2 ccm H₂O 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, wobei farblose Kristalle ausfielen. Umkristallisieren aus 4 ccm Äthanol/H₂O (1 : 1) ergab 35 mg (46%) XXIX als Monohydrat vom Schmp. 208–209°.

C₂₁H₂₄N₆O₇·H₂O (490.5) Ber. C 51.42 H 5.34 N 17.14 Gef. C 51.72 H 5.10 N 17.40

b) Ein Gemisch aus 0.115 g (0.46 mMol) XVIII und 0.103 g (0.46 mMol) XIII wurde 30 Min. auf 125° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus 20 ccm Äthanol/H₂O (1 : 1) umkristallisiert: 0.18 g (83%), Schmp. 209–210°. Misch-Schmp. der Substanzen aus a) und b) ohne Depression. Gef. N 17.16.

ω . ω' -Bis-[Z-DL-alanyl]-carbohydrazid (XXX): 0.147 g XIX wurden mit 7 ccm H₂O 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei farblose Kristalle ausfielen. Ausb. 90 mg, Schmp. 193° (Sintern 130°). Nach Umkristallisation aus 6 ccm Äthanol/H₂O (1 : 1) wurden 60 mg (43%) vom Schmp. 194° (Sintern 160°) erhalten. Die Substanz liegt als Monohydrat vor.

C₂₃H₂₈N₆O₇·H₂O (518.6) Ber. C 53.26 H 5.84 N 16.21 Gef. C 53.55 H 6.25 N 16.18