

## Zur Synthese von Human-Big-Gastrin I und seinem 32-Leucin-Analogen

2. Mitteilung<sup>1</sup>: Darstellung der Teilsequenzen 9—14 und  
1—8

**Gerhard Wendlberger\***, **Luis Moroder**, **Paul Thamm**,  
**Ludwig Wilschowitz** und **Erich Wünsch**

Abteilung für Peptidchemie, Max-Planck-Institut für Biochemie,  
D-8033 Martinsried bei München, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 4. April 1979. Angenommen 24. April 1979)

*The Syntheses of Human-Big Gastrin I and Its 32-Leucine-Analogue*  
II. Preparation of Fragments 9-14 and 1-8

The syntheses of the hexapeptide and octapeptide derivative corresponding to the sequences 9-14 and 1-8 of human-big-gastrin I, respectively, are described. The two fragments obtained predominantly by stepwise procedures, represent in the suitably protected form building blocks for the total syntheses of human-big-gastrin I and its 32-leucine-analogue.

(*Keywords: Gastro-intestinal hormones; Human-Big-Gastrin; Peptide synthesis*)

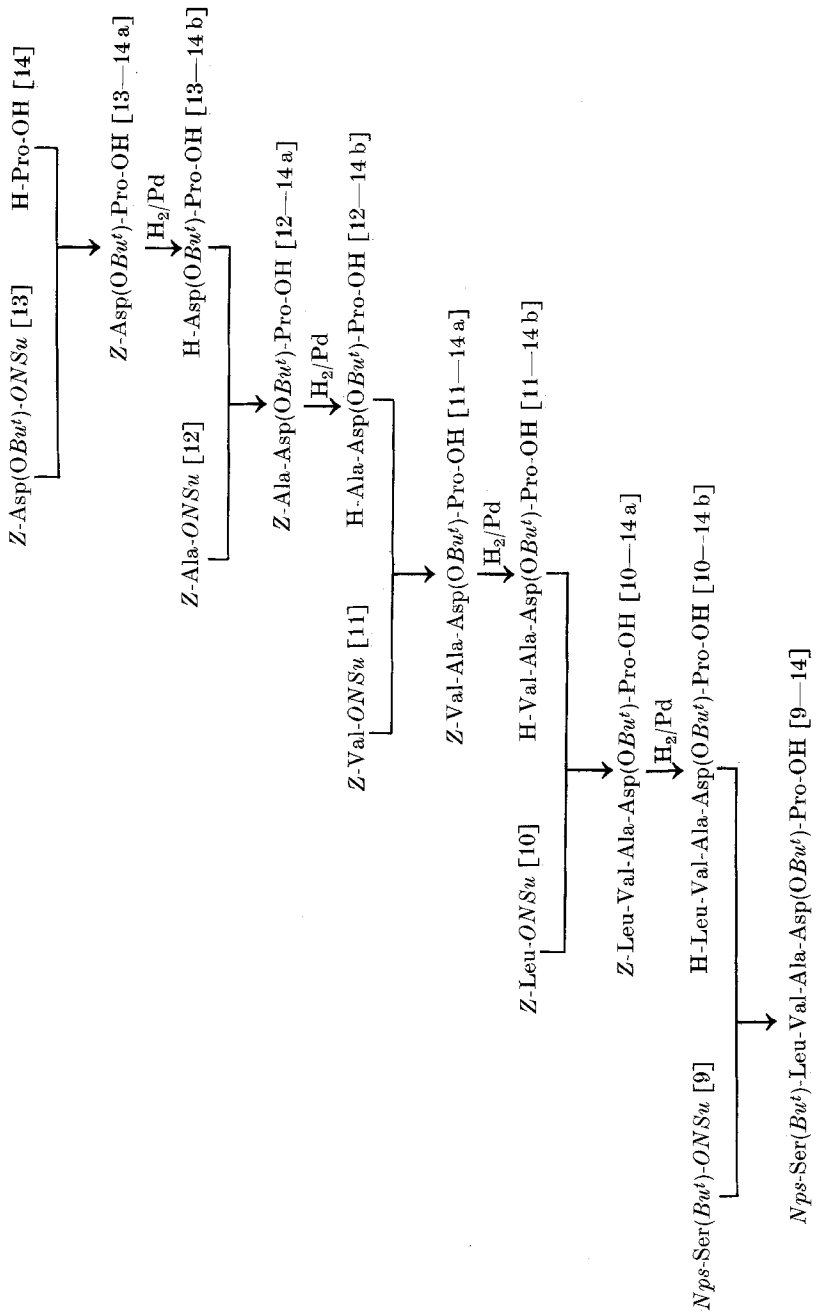
### Einleitung

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1b</sup> berichteten wir über die Darstellung von vier Peptid-Derivaten der Sequenzen 28—34, 23—27, 21—22 und 15—20 der *Kenner-Harris*-Primärstruktur des Human-Big-Gastrins I. In der vorliegenden Arbeit werden die Synthesen von zwei weiteren verknüpfungsfähigen Fragmenten der Sequenzbereiche 9—14 und 1—8 beschrieben.

---

*Abkürzungen:* Es werden hier die von der IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature empfohlenen Abkürzungen für Aminosäuren und Schutzgruppen verwendet. Andere Abkürzungen: *DCCD* = Dicyclohexylcarbodiimid; *HONSu* = N-Hydroxysuccinimid; *TFE* = Trifluoressigsäure; *DMF* = Dimethylformamid; *DCHA* = Dicyclohexylamin.

Schema 1. Teilsequenz 9—14 (Fragment V)



## Ergebnisse und Diskussion

### 1. Teilsequenz 9—14: *Nps-Ser(Bu<sup>t</sup>)-Leu-Val-Ala-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro-OH* (Fragment V)

Die Aminoacylierung von Prolin [14] mit *Z-Asp(OBu<sup>t</sup>)-ONSu* [13] ergab *Z-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro-OH* [13—14 a], isoliert als Dicyclohexylaminsalz (Schema 1). Die anschließende katalytische Hydrogenolyse der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe verlief einwandfrei, doch zeigte sich nach dem Eindampfen des Hydrieransatzes im Vakuum in der Dünnschichtchromatographie eine geringe Menge cyclo-[-*Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro*] (etwa 5%). (Dieses konnte durch wiederholte Gelchromatographie an Sephadex LH-20 mit Isopropanol/Wasser 1:1 als Fließmittel abgetrennt werden; die nachfolgende Gefriertrocknung des Filtrats verlief ohne erneute Bildung von Dioxopiperazin). Für die weitere Umsetzung ist jedoch die Reindarstellung von *H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro-OH* [13—14 b] nicht erforderlich. Die übliche stufenweise Ankondensation des Alanin-, Valin- und Leucin-Restes mittels *Z-Ala-ONSu* [12], *Z-Val-ONSu* [11] und *Z-Leu-ONSu* [10] an das Dipeptid-Derivat [13—14 b], jeweils mit nachfolgender katalytischer Hydrogenolyse, führte über die Zwischenstufen [12—14 a], [12—14 b], [11—14 a], [11—14 b] und [10—14 a] zum Pentapeptid-Derivat *H-Leu-Val-Ala-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro-OH* [10—14 b]. Dessen Verknüpfung mit *Nps-Ser(Bu<sup>t</sup>)-ONSu* [9] lieferte schließlich das gewünschte 2-Nitrophenylsulfenyl-hexapeptid-Derivat [9—14]. (Gesamtausbeute über alle Stufen etwa 30%.)

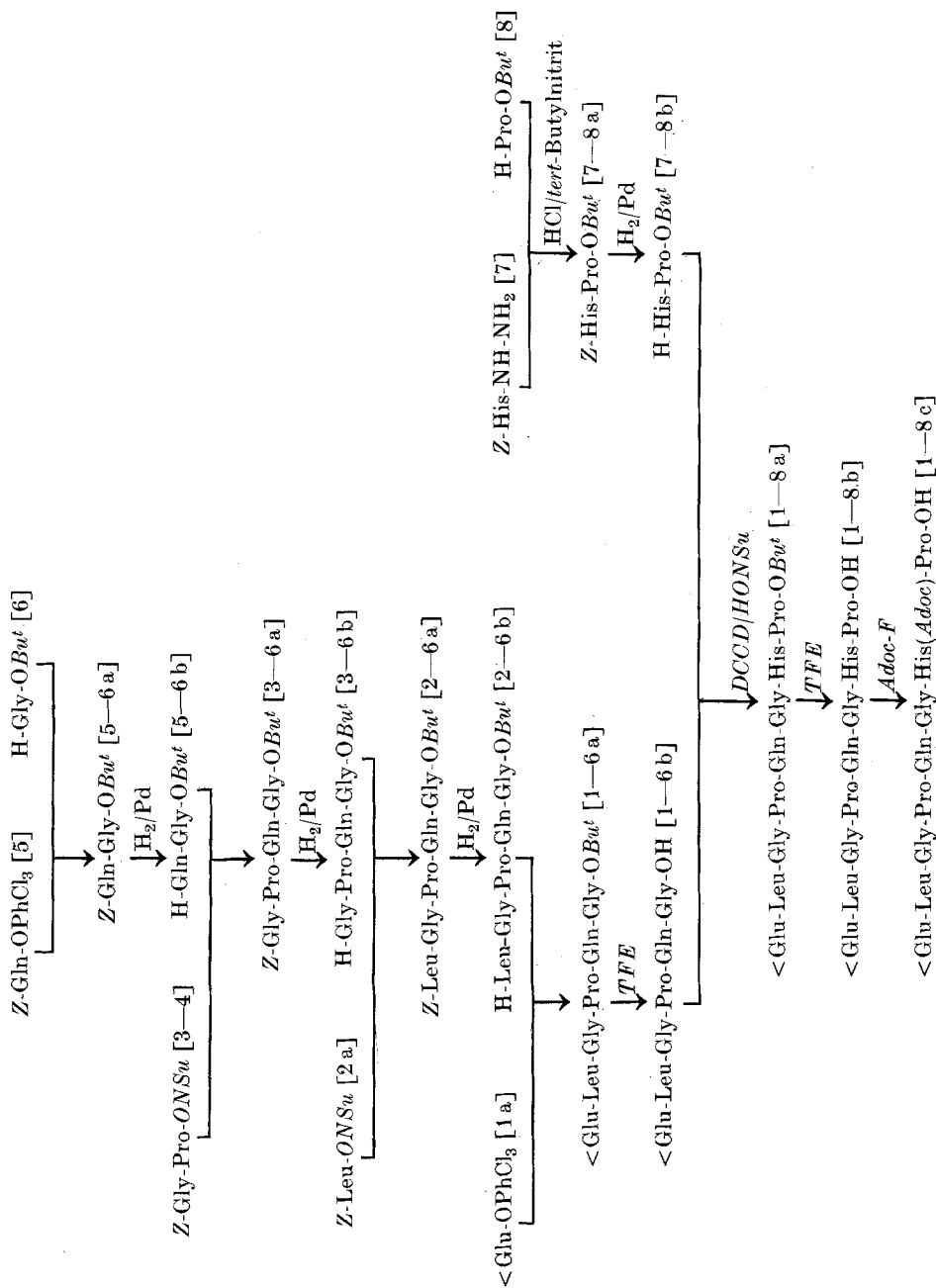
### 2. Teilsequenz 1—8: < *Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-His(Adoc)-Pro-OH* (Fragment VI)

Der stufenweise Aufbau des Fragments VI (Schema 2), beginnend mit der Ankondensation von *N<sup>z</sup>-Benzyloxycarbonyl-N<sup>im</sup>-adamantyl-oxycarbonyl-histidin-N-hydroxysuccinimidester* an Prolin-benzylester scheiterte bereits bei der anschließenden katalytischen Hydrierung des erhaltenen Dipeptid-Derivats infolge der Instabilität der *N<sup>im</sup>*-Schutzgruppe; es konnten stets nur unreine Produkte erhalten werden. Deshalb wurde die Synthese dieses Octapeptid-Derivats durch Verknüpfung zweier Unterfragmente, und zwar <*Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OH* [1—6 b] und *H-His-Pro-OBu<sup>t</sup>* [7—8 b] mit folgender Abspaltung der *tert*-Butylestergruppierung und letztlich Einführung des *Adoc*-Restes mittels Adamantyl-oxycarbonylfluorid<sup>2</sup> (nach dem bei der Synthese des *DATA*-Sekretins<sup>3</sup> erprobten Verfahren) ausgeführt.

Das Hexapeptid [1—6 b] wurde nach zwei Wegen erstellt:

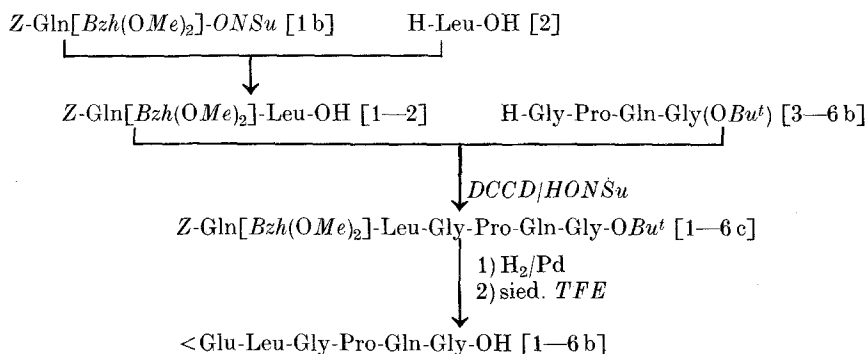
a) Dem Syntheseplan von *Kenner et al.*<sup>4</sup> folgend wurde *H-Gly-OBu<sup>t</sup>* [6] mit *Z-Gln-OPhCl<sub>3</sub>* [5] in 92%iger Ausbeute zum Dipeptid-Derivat [5—6 a] um-

Schema 2. Teilsequenz 1—8 (Fragment VI)



gesetzt. Die hydrogenolytische Abspaltung des Benzyloxycarbonyl-Restes (ohne jedweden Säurezusatz!) lieferte H-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [5—6 b], das sofort und ohne jede Charakterisierung mit Z-Gly-Pro-ONSu [3—4]<sup>5</sup> zu [3—6 a] in 90%iger Ausbeute verknüpft wurde. Debenzyloxycarbonylierung mittels katalytisch erregtem Wasserstoff erbrachte H-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [3—6 b] als amorphes Material, das mit Z-Leu-ONSu [2 a] zum Benzyloxycarbonyl-Pentapeptid-*tert*-butylester [2—6 a] in 97%iger Ausbeute vereinigt werden konnte. Erneute hydrogenolytische Freisetzung der Aminofunktion ergab H-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [2—6 b]; dessen Umsetzungen mit <Glu-OH, sowohl in Form des Pivaloyl-Mischanhydrids als auch des Trichlorphenylesters [1 a] — letzterer frisch hergestellt und als Rohprodukt eingesetzt — zum Hexapeptid-Derivat [1—6 a] verliefen einwandfrei; anschließende *tert*-Butylester-Spaltung mittels Trifluoressigsäure lieferte das gewünschte Teilstück [1—6 b] in chromatographisch und analytisch reiner Form.

Schema 3. Teilsequenz 1—6



b) Der alternative Syntheseweg (Schema 3) bediente sich einer von König und Geiger<sup>6</sup> erarbeiteten Methode zur Herstellung von L-2-Pyrrolidon-5-carbonylpeptiden: *N*<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl-*N*<sup>γ</sup>-4,4'-dimethoxy-benzhydryl-L-glutaminyl-L-leucin — erstellt nach König und Geiger<sup>7</sup> — wurde mit H-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [3—6 b] nach dem Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid-Verfahren<sup>8,9</sup> zum Hexapeptid-Derivat Z-Gln-[Bzh(OMe)<sub>2</sub>]-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [1—6 c] in 77%iger Ausbeute verknüpft. Entfernung des Benzyloxycarbonyl-Restes durch katalytische Hydrogenolyse und anschließende Abspaltung der *tert*-Butyl- und 4,4'-Dimethoxy-benzhydryl-Reste durch 30 Minuten-Einwirkung eines siedenden Trifluoressigsäure/Anisol-Gemisches (10:1), wobei gleichzeitig „Pyrrolidoncyclisierung“ eintrat, führte zum gewünschten Teilstück <Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OH [1—6 b] in 79%iger Ausbeute.

Zur Erstellung der Dipetidkomponente [7—8 b] wurde nach dem von Honzl und Rudinger<sup>10</sup> modifizierten Azidverfahren Z-His-NH-NH<sub>2</sub> [7] mit H-Pro-OBu<sup>t</sup> [8] zum Z-His-Pro-OBu<sup>t</sup> [7—8 a] vereinigt. Die hydrogenolytische „Freisetzung“ der Aminogruppe aus [7—8 a] lieferte den Dipeptid-*tert*-butylester H-His-Pro-OBu<sup>t</sup> [7—8 b], isoliert in Form des 4-Toluolsulfats.

### Dank

Der deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser Arbeit durch Gewährung einer Sachbeihilfe (Wu 20/11) zu hohem Dank verpflichtet.

Herrn *J. Musiol* danken wir für die ausgezeichnete technische Mitarbeit, Fräulein *R. Scharf* für die Ausführung der Aminosäureanalysen, den technischen Assistenten im mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. *Thamm* für die Durchführung der Elementaranalysen.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren im Schmelzpunktapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt; sie sind nicht korrigiert. Die Drehwerte wurden im lichtelektrischen Polarimeter von Perkin-Elmer, Modell 241 MC, ermittelt. Der chromatographische Reinheitstest der Zwischen- und Endprodukte erfolgte in der Dünnschichtchromatographie auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt. Die Aminosäureanalysen wurden nach saurer Hydrolyse mit 6*M*-HCl (20 h) am Amino Acid Analyzer der Firma Beckmann Instruments (Modell 120 B mit Digital-Integraph bzw. Multichrom B) ausgewertet, die CHN-Analysen mittels des „Elemental Analyzer“ Perkin Elmer 240 bestimmt. Die Aminosäuren wurden von der Fa. Fluka AG, Buchs/Schweiz bezogen.

Die in dieser Arbeit verwendeten Aminosäure-Derivate wurden nach Vorschriften im *Houben-Weyl*, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV/I und II (Hrsg. *E. Wünsch*, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974) hergestellt.

#### *Benzoyloxycarbonyl-L-asparagyl(β-tert-butylester)-L-prolin-dicyclohexylaminsalz [13—14 a]*

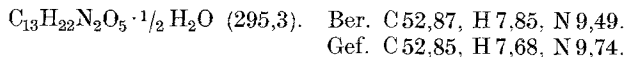
Die Lösung von 203,3 g *Z*-Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-ONSu [13] in 2500 ml Chloroform wird mit 55,7 g H-Pro-OH [14] und 67,8 ml Triethylamin versetzt, 48 h bei Raumtemp. gerührt und nach Zugabe von 5 ml *N*-(2-Aminoethyl)-piperazin noch 1 h nachgerührt. Das Lösungsmittel wird sodann im Vak. abdestilliert und der Rückstand zwischen 1000 ml 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung und 2000 ml Ether verteilt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und mit 87,7 g *DCHA* versetzt. Der Niederschlag wird mit Ether verrieben. Schmp. 128—129°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —28,7° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —34,4° (*c* = 0,5, in *DMF*). Chromatographisch rein in Cyclohexan/Chloroform/Essigsäure (45:45:10) (nach Zerlegen einer Probe des *DCHA*-Salzes mit 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung unter Ether); Ausb. 218,5 g (75,1% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$  (601,8). Ber. C 65,86, H 8,54, N 6,98.  
Gef. C 65,98, H 8,60, N 6,95.

#### *L-Asparagyl(β-tert-butylester)-L-prolin-hemihydrat [13—14 b]*

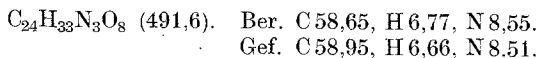
215,2 g *Z*-Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-OH · *DCHA* [13—14 a] werden zwischen 1000 ml Ether und genügend 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Der Rückstand wird in 3000 ml 80proz. wäbrigem Methanol gelöst und an Palladium hydroge-

nolytisch entacyliert. Das Filtrat vom Katalysator wird im Vak. vom Methanol befreit. Das erhaltene Produkt (103 g) enthält eine geringe Menge (5%) cyclo-[Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-] (dünnschicht-chromatographische Untersuchung in *n*-Hexan/*tert*-Butanol/Essigsäure 3:2:1). Es kann ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Umsetzung eingesetzt, oder wie folgt abgetrennt werden: 0,450 g rohes Hydrogenolyse-Produkt werden durch Gelchromatographie an Sephadex LH-20 (200 × 3 cm) in die Komponenten aufgetrennt (Fließmittel: Isopropanol/Wasser 1:1; Fließgeschwindigkeit etwa 3 ml/h cm<sup>2</sup>). Im Eluat erscheint zuerst reines H-Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-OH [13—14 b], später reines Dioxo-piperazin-Derivat. Die Zwischenfraktion wird nochmals auf die Säule gegeben und aufgetrennt. Die gesammelten H-Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-OH enthaltenden Fraktionen werden mit viel Wasser verdünnt und lyophilisiert.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —73,5° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —87,7° (*c* = 1, in Wasser). Chromatographisch rein in *n*-Hexan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1) und Cyclohexan/Chloroform/Essigsäure (45:45:10); Ausb. 0,428 g (95% des eingesetzten Rohproduktes).



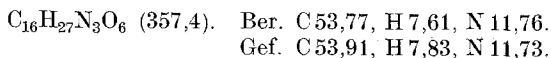
*Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl-L-asparagyl(β-tert-butylester)-L-prolin* [12—14 a]

102 g H-Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-OH [13—14 b] (das mit etwa 5% cyclo-[Asp(O*Bu*<sup>t</sup>)-Pro-] verunreinigt ist) werden in 1000 ml *DMF* gelöst, mit 115 g *Z-Ala-ONSu* [12] und 49,8 ml Triethylamin versetzt. Man rührt zuerst 48 h und nach Zugabe von 5 ml *N*-(2-Amino-ethyl)-piperazin noch 1 h bei Raumtemp. Dann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand zwischen 1000 ml Essigester und genügend 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die abgetrennte organische Phase extrahiert man erschöpfend mit 5proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung. Der wäßrige Extrakt wird unter Essigester mit 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung angesäuert, die abgetrennte organische Phase mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Ether. Schmp. 156°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —79,0° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —94,7° (*c* = 1, in Methanol). Chromatographisch rein in Cyclohexan/Chloroform/Essigsäure (45:45:10); Ausb. 150 g (90,2% d. Th. bezogen auf 95proz. Startmaterial).



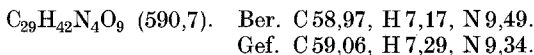
*L-Alanyl-L-asparagyl(β-tert-butylester)-L-prolin* [12—14 b]

119,3 g *Z-Ala-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Pro-OH* [12—14 a] werden in 1000 ml 75proz. Methanol an Palladium hydrogenolysiert. Das Filtrat vom Katalysator wird im Vak. eingedampft und der Rückstand mit heißem Essigester verrieben. Schmp. 130—135°C (Erweichen bei etwa 120°C);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —73,1° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —87,7° (*c* = 2, in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Heptan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1) und in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 84,6 g (97,6% d. Th.).

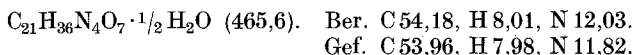


*Benzylloxycarbonyl-L-valyl-L-alanyl-L-asparagyl*( $\beta$ -*tert*-butylester)-*L*-prolin [11—14 a]

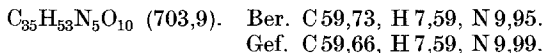
Zur Lösung von 79,8 g *Z*-Val-ONSu [11] in 1000 ml *DMF* fügt man 81,9 g H-Ala-Asp(O*But*)-Pro-OH [12—14 b] und rührt bis zu dessen Auflösung. Nach Zugabe von 64,1 ml Triethylamin wird 72 h bei Raumtemp. und nach Zugabe von 5 ml *N*-(2-Amino-ethyl)-piperazin noch 24 h gerührt und danach das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Den Rückstand verteilt man zwischen 1000 ml Essigester und der Lösung von 40 g Kaliumhydrogensulfat in 500 ml Wasser. Die abgetrennte organische Phase wird in drei Portionen mit insgesamt 30 g Kaliumhydrogencarbonat in 1500 ml Wasser extrahiert und die abgetrennte wäßrige Lösung unter 1000 ml Essigester mit 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Erwärmen mit Ether. Schmp. 105 °C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —53,6° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —64,2° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Heptan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1); Ausb. 99,2 g (73,3% d. Th.).

*L*-Valyl-L-alanyl-L-asparagyl( $\beta$ -*tert*-butylester)-*L*-prolin-hemihydrat [11—14 b]

96,0 g *Z*-Val-Ala-Asp(O*But*)-Pro-OH [11—14 a] werden in 1000 ml 80proz. Methanol an Palladium hydrogenolysiert. Das Filtrat vom Katalysator wird im Vak. eingedampft und der Rückstand mit siedendem Ether behandelt, wobei Kristallisation eintritt.  $[\alpha]_D^{20}$ : —66,2° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —79,8° ( $c = 1,3$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Heptan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1) und in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 74,9 g (99% d. Th.).

*Benzylloxycarbonyl-L-leucyl-L-valyl-L-alanyl-L-asparagyl*( $\beta$ -*tert*-butylester)-*L*-prolin [10—14 a]

Zur Lösung von 72,0 g H-Val-Ala-Asp(O*But*)-Pro-OH  $\cdot \frac{1}{2} H_2O$  [11—14 b] in 1000 ml *DMF* werden 41,0 g *Z*-Leu-ONSu [10] und nach dessen Auflösung 21,6 ml Triethylamin gegeben. Man rührt bei Raumtemp. 72 h und nach Zugabe von 3 ml *N*-(2-Amino-ethyl)-piperazin noch 24 h und destilliert das Lösungsmittel im Vak. bis auf ein Endvolumen von etwa 200 ml ab. Das zurückbleibende Öl wird zwischen 3000 ml Essigester und 5proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die organische Phase extrahiert man mit Wasser (rasches Arbeiten verhindert vorzeitige Abscheidung des Pentapeptid-Derivates), trocknet kurz über Natriumsulfat und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird aus 900 ml Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 202 °C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —57,0° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —68,5° ( $c = 2$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in Cyclohexan/Chloroform/Essigsäure (45:45:10) und *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 79,5 g (73,1% d. Th.).





*L-Leucyl-L-valyl-L-alanyl-L-asparagyl*( $\beta$ -*tert*-butylester)-*L*-prolin-acetat [10—14 b]

78,5 g *Z*-Leu-Val-Ala-Asp(*OBu*<sup>*t*</sup>)-Pro-OH [10—14 a] werden in der Mischung von 750 ml *DMF* und 1000 ml Essigsäure an Palladium hydrogenolytisch. Das Filtrat vom Katalysator wird im Vak. bis auf ein Volumen von etwa 200 ml eingedampft und der zunächst ölige Rückstand durch Verreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-62,5^\circ$  bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ :  $-75,2^\circ$  ( $c = 0,6$ , in Essigsäure). Chromatographisch rein in *n*-Heptan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1); Ausb. 67,1 g (95,5% d. Th.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$  (629,9). Ber. C 55,31, H 8,16, N 11,12.  
Gef. C 55,39, H 8,42, N 11,16.

*2-Nitrophenylsulfenyl-O-tert-butyl-L-seryl-L-leucyl-L-valyl-L-alanyl-L-asparagyl*( $\beta$ -*tert*-butylester)-*L*-prolin-hemihydrat [9—14]

Zur Lösung von 15,7 g *Nps*-Ser(*But*<sup>*t*</sup>)-*ONSu* [9] in 1000 ml *DMF* werden 20,0 g *H*-Leu-Val-Ala-Asp(*OBu*<sup>*t*</sup>)-Pro-OH  $\cdot$   $\text{CH}_3\text{COOH}$  [10—14 b] und 8,9 ml Triethylamin gegeben und bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Nach 48 h werden 3 ml *N*-(2-Aminoethyl)-piperazin zugegeben. Man rührt noch 3 h, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und verreibt den Rückstand mit der Lösung von 20 g Kaliumhydrogensulfat in 2000 ml Wasser. Das nunmehr kristalline Produkt wird dreimal mit Wasser verrieben und im Vak. getrocknet.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-48,5^\circ$  bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ :  $-51,8^\circ$  ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Heptan/*tert*-Butanol/Essigsäure (3:2:1); Ausb. 22 g (79% d. Th.).

$\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (875,1). Ber. C 54,90, H 7,37, N 11,20, S 3,66.  
Gef. C 54,84, H 7,40, N 11,24, S 3,73.

Aminosäureanalyse:	Asp	Ser	Pro	Ala	Val	Leu
Ber.	1	1	1	1	1	1
Gef.	1,01	1,02	1,04	1,00	0,97	0,98

## &lt;Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OH [1—6 b] nach Weg a

*Benzoyloxycarbonyl-L-glutaminyl-glycin-tert-butylester* [5—6 a]

37,70 g *H*-Gly-*OBu*<sup>*t*</sup>  $\cdot$  HCl [6] werden in 200 ml *DMF* gelöst und bei  $-5^\circ\text{C}$  mit 31,17 ml Triethylamin unter Rühren versetzt. Nun wird bei  $-15^\circ\text{C}$  eine Lösung von 103,39 g *Z*-Gln-O $\text{PhCl}_3$  [5] in *DMF* zugesetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei  $-15^\circ\text{C}$  und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff/Wasser/5proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und wieder in Wasser digeriert, abfiltriert, im Vak. getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp.  $174-175^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-18,53^\circ$  bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ :  $-22,06^\circ$  ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 81,4 g (92% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  (393,4). Ber. C 58,00, H 6,92, N 10,68.  
Gef. C 58,03, H 6,95, N 10,45.

*Benzoyloxycarbonyl-glycyl-L-prolyl-L-glutaminyl-glycin-tert-butylester* [3—6 a]

57,99 g *Z*-Gln-Gly-*OBu*<sup>*t*</sup> [5—6 a] in 1000 ml Methanol/*DMF* (19:1) werden 48 h bei  $30^\circ\text{C}$  in Gegenwart von Palladium-Schwarz hydrogenolytisch. Das

erhaltene Produkt [chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1)] wird, nach Abzug des Methanols im Vak., zur weiteren Umsetzung in *DMF* gelöst, mit 11,89 ml Pyridin und bei 0 °C mit einer Lösung von 54,05 g *Z*-Gly-Pro-ONSu<sup>5</sup> [3—4] versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. und Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen, die organische Phase mit 3proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung (die man mit Kaliumhydroxid vorher auf *pH* 2,8 gestellt hat), 5proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. (Das Chloroform/Wasser-Verhältnis soll wegen der relativ großen Wasserlöslichkeit des Reaktionsproduktes 10:1 betragen.) Nach Trocknen der Chloroform-Phase über Natriumsulfat destilliert man das Lösungsmittel im Vak. ab, nimmt das erhaltene Material in wenig Methanol auf und setzt Ether zu. Nach 12 h wird das kristallisierte Produkt abgesaugt und im Vak. getrocknet. Schmp. 126—128 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —52,5° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —63,0°; ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 65,7 g (90% d. Th.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8$  (547,59). Ber. C 57,02, H 6,81, N 12,79.  
Gef. C 57,03, H 6,94, N 12,76.

*Glycyl-L-prolyl-L-glutaminyll-glycin-tert-butylester* [3—6 b]

37,4 g *Z*-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [3—6 a] werden in 1000 ml Methanol bei 30 °C in Gegenwart von Palladium-Schwarz 12 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators entfernt man das Lösungsmittel im Vak., suspendiert den Rückstand in Essigester, erwärmt die Suspension auf 40 °C und rührt anschließend 12 h bei Raumtemp. Das hygroskopische Material wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. 168—170 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —56,52° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —67,36° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 25,7 g (91% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$  (413,47). Ber. C 52,28, H 7,56, N 16,94.  
Gef. C 52,47, H 7,45, N 16,77.

*Benzoyloxycarbonyl-L-leucyl-glycyl-L-prolyl-L-glutaminyll-glycin-tert-butylester* [2—6 a]

Zu einer auf —5 °C gekühlten Lösung von 22,20 g H-Gly-Pro-Gln-Gly-OBu<sup>t</sup> [3—6 b] und 3,77 ml Pyridin in 200 ml *DMF* gibt man 16,92 g *Z*-Leu-ONSu [2 a]. Nach 48 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vak. abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Essigester-Lösung mit 3proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung (die mit Kaliumhydroxid auf *pH* 2,8 eingestellt wurde), 5proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Essigester-Phase wird im Vak. abdestilliert und der verbliebene Rückstand im Vak. getrocknet. Schmp. 79—81 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —54,17° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —64,73° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 30 g (97% d. Th.).

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_9$  (660,76). Ber. C 58,17, H 7,32, N 12,72.  
Gef. C 58,23, H 7,38, N 12,85.

*L-Leucyl-glycyl-L-prolyl-L-glutaminyl-glycin-tert-butyl-ester [2—6 b]*

18,1 g *Z*-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [2—6a] in 200 ml Methanol werden 12 h bei 30 °C in Gegenwart von Palladium-Schwarz hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators entfernt man das Lösungsmittel im Vak. und trocknet das zurückbleibende amorphe Material im Vak. Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 13,75 g (95% d. Th.).

*L-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-L-leucyl-glycyl-L-prolyl-L-glutaminyl-glycin-tert-butylester [1—6 a]*

via Aktivester

6,8 g <Glu-OH [1] in 400 ml Dioxan werden mit 11,5 g 2,4,5-Trichlorphenol und 12,3 g *DCCD* versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird vom *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit Ether digeriert; Ausb. an <Glu-OPhCl<sub>3</sub> [1 a] 12 g (73% d. Th.).

12 g des erhaltenen <Glu-OPhCl<sub>3</sub> [1 a] werden ohne weitere Reinigung mit 13,75 g *H*-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [2—6 b] in 100 ml *DMF* gelöst und bei 0 °C 10 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt und die Wasserphase im Vak. eingedampft. Das erhaltene Produkt wird wiederholt mit Essigester ausgekocht, heiß filtriert und schließlich im Vak. getrocknet. Schmp. 155—157 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : —51,14° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —62,0° (*c* = 0,7, in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 15,45 g (93% d. Th.).

$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_9$  (637,76). Ber. C 54,62, H 7,43, N 15,38.  
Gef. C 54,57, H 7,53, N 15,34.

via *Mischanhydrid*

Zu einer Lösung von 0,774 g <Glu-OH [1] in 10 ml *DMF* gibt man bei —10 °C zuerst 0,606 g *N*-Methylmorpholin, dann 0,687 g Pivaloylchlorid und nach 15 min Rühren 3,0 g *H*-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [2—6 b] in 20 ml *DMF* hinzu. Anschließend wird 2 h bei —10 °C und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Nun wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand im Gegenstromverfahren zwischen *n*-Butanol (5 × 80 ml) und Wasser (5 × 80 ml) verteilt und die vereinigten Butanol-Phasen im Vak. eingengt. Das erhaltene Material nimmt man in Wasser auf und extrahiert die wäßrige Lösung nochmals mit Essigester. Nach Entfernen des Wassers im Vak. wird das Produkt getrocknet. Schmp. 154—156 °C. Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 3,0 g (83% d. Th.).

*L-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-L-leucyl-glycyl-L-prolyl-L-glutaminyl-glycin-sesquihydrat [1—6 b]*

15,45 g <Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [1—6 a] werden in 50 ml *TFF* 1 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wird die *TFF* im Vak. abdestilliert, der Rückstand nach Digerieren mit Ether abfiltriert und getrocknet. Das Material wird in wenig Wasser aufgenommen und aus der Lösung durch Zugabe von Methanol das Produkt ausgefällt. Das abfiltrierte Material wird mit kaltem Methanol gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. 165—168 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :

—56,21° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —66,95° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 12,08 g (82% d. Th.).

$C_{25}H_{39}N_7O_9 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  (608,68). Ber. C 49,33, H 6,96, N 16,11.  
Gef. C 49,45, H 6,69, N 16,29.

Aminosäureanalyse:	Glu	Pro	Gly	Leu
Ber.	2,0	1,0	2,0	1,0
Gef.	2,04	1,01	1,96	1,00

<Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-OH [1—6 b] nach Weg b

*N*<sup>α</sup>-Benzoyloxycarbonyl-*N*<sup>γ</sup>-4,4'-dimethoxy-benzhydryl-*L*-glutaminyl-*L*-leucyl-glycyl-*L*-prolyl-*L*-glutaminyl-glycin-*tert*-butylester [1—6 c]

2,17 g *Z*-Gln [*Bzh*(*OMe*)<sub>2</sub>]-Leu-OH [1—2]<sup>7</sup> und 1,45 g H-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [3—6 b] in 50 ml *DMF* werden nach Abkühlen auf —10 °C nacheinander mit 0,48 g *HONSu* und 0,76 g *DCCD* versetzt. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei 4 °C gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und 1proz. wäßriger Kaliumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die abgetrennte organische Phase mit 5proz. wäßriger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend im Vak. eingengt. Die erhaltene Gallerte wird aus 90proz. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 188—191 °C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —33,1° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —39,6° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in Methanol/Chloroform (2:8) und *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 2,74 g (77% d. Th.).

$C_{52}H_{70}N_8O_{13}$  (1015,18). Ber. C 61,52, H 6,95, N 11,04.  
Gef. C 61,57, H 6,91, N 11,06.

*L*-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-*L*-leucyl-glycyl-*L*-prolyl-*L*-glutaminyl-glycin-dihydrat [1—6 b]

2,5 g *Z*-Gln [*Bzh*(*OMe*)<sub>2</sub>]-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-*OBu*<sup>t</sup> [1—6 c] in 120 ml Essigsäure und 1 ml Wasser werden in Gegenwart von Palladium-Schwarz hydriert. Nach beendeter Reaktion wird die vom Katalysator befreite Lösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abfiltriert und getrocknet. Das amorphe Material (2,3 g) wird in 22 ml *TFE*/Anisol 10:1 30 min unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit Ether verrieben. Das feste Material wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und letztlich zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird im Vak. zu einem öligen Rückstand eingengt. Das Produkt kristallisiert aus Methanol. Schmp. 165—166 °C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —55,9° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —66,5° ( $c = 0,7$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 1,13 g (79% d. Th.).

$C_{25}H_{39}N_7O_9 \cdot 2 H_2O$  (617,68). Ber. C 48,61, H 7,02, N 15,87.  
Gef. C 48,42, H 6,78, N 15,78.

*Benzoyloxycarbonyl-L-histidyl-L-prolin-tert-butylester* [7—8 a]

Eine Lösung von 6,0 g *Z*-His-NH-NH<sub>2</sub> [7] in 100 ml *DMF* und 15,18 ml einer 5,21*N*-Chlorwasserstoff/Dioxan-Lösung wird bei —20 °C mit 2,62 ml *tert*-Butylnitrit versetzt und 10 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird bei —50 °C mit 11,13 ml Triethylamin neutralisiert und dann bei 0 °C 5,40 g H-Pro-

$OBu^t \cdot HCl$  [8] und 3,15 ml Triethylamin in 100 ml *DMF* zugegeben. Nach 12 h Rühren bei 0°C und 6 h bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen Essigester und einer 10proz. Natriumchlorid-Lösung verteilt, die Essigester-Phase mit 10proz. Natriumcarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus Essigester/Ether sowie Essigester/Diisopropylether. Schmp. 140—141°C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —59,3° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —70,4° ( $c = 1$ , in Methanol). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 7,5 g (86% d. Th.).

$C_{23}H_{30}N_4O_5$  (442,53). Ber. C 62,43, H 6,83, N 12,66.  
Gef. C 62,41, H 6,87, N 12,61.

*L*-Histidyl-*L*-prolin-*tert*-butylester-*p*-toluolsulfonat [7—8 b]

18,08 g *Z*-His-Pro- $OBu^t$  [7—8 a] werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 7,77 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt und in Gegenwart von Palladium-Schwarz 12 h hydrogenolysiert. Nach Abdestillieren des Methanols im Vak. wird der Rückstand 4 h bei Raumtemp. mit Pentan verrührt, abfiltriert, mit Pentan gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. 86—88°C;  $[\alpha]_D^{20}$ : —42,5° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —50,1° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1) und Chloroform/Methanol (2:1); Ausb. 19,15 g (98% d. Th.).

$C_{15}H_{24}N_4O_3 \cdot CH_3C_6H_4SO_3H$  (480,60). Ber. C 54,98, H 6,71, N 11,66.  
Gef. C 54,82, H 6,85, N 11,59.

*L*-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-*L*-leucyl-glycyl-*L*-protyl-*L*-glutaminyl-glycyl-*L*-histidyl-*L*-prolin-*tert*-butylester-hemihydrat [1—8 a]

Zu einer Lösung von 2,19 g  $<Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-OH \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  [1—6 b] und 0,537 g *HONSu* in *DMF* gibt man bei 0°C 0,778 g *DCCD*. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. werden 1,44 g *H*-His-Pro- $OBu^t$  [7—8 b] zugefügt und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das *DMF* im Vak. abgezogen, der Rückstand zwischen *n*-Butanol (5 × 80 ml) und Wasser (5 × 80 ml) verteilt und die vereinigten Butanol-Phasen im Vak. eingedampft. Das erhaltene Material wird mit Ether verrieben, 4 h mit heißem Essigester extrahiert und abfiltriert. Der Rückstand kristallisiert aus wenig Methanol/Essigester, Schmp. 162°C (Zers.);  $[\alpha]_D^{20}$ : —59,7° bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ : —71,0° ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 2,01 g (64% d. Th.).

$C_{40}H_{61}N_{11}O_{11} \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (881,03). Ber. C 54,53, H 7,09, N 17,49.  
Gef. C 54,56, H 7,23, N 17,18.

Aminosäureanalyse:

	His	Glu	Pro	Gly	Leu
Ber.	1	2	2	2	1
Gef.	1,00	1,98	2,08	2,01	1,00

*L*-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-*L*-leucyl-glycyl-*L*-protyl-*L*-glutaminyl-glycyl-*L*-histidyl-*L*-prolin-trifluoacetat-dihydrat [1—8 b]

2,0 g  $<Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-His-Pro-OBu^t$  [1—8 a] werden 1 h bei Raumtemp. in *TFE* aufbewahrt. Nach Abdestillieren der *TFE* im Vak. wird der Rückstand mit Ether digeriert, anschließend zwischen *n*-Butanol (5 × 80 ml) und Wasser (5 × 80 ml) verteilt. Die vereinigten Wasser-Phasen

werden im Vak. eingedampft und der Rückstand getrocknet. Schmp. 156 °C (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-51,7^\circ$  bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ :  $-61,9^\circ$  ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 2,06 g (96% d. Th.).

$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_{11}\text{O}_{11} \cdot \text{CF}_3\text{COOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (965,97). Ber. C 47,25, H 6,05, N 15,95.  
Gef. C 47,10, H 6,05, N 15,75.

*L*-2-Pyrrolidon-5-carbonyl-*L*-leucyl-glycyl-*L*-prolyl-*L*-glutaminyl-glycyl-*L*-histidyl(*N*<sup>im</sup>-adamantylloxycarbonyl)-*L*-prolin-monohydrat [1—8c]

1,97 g <Glu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-His-Pro-OH·CF<sub>3</sub>COOH·2H<sub>2</sub>O [1—8b] werden in 15 ml *DMF* gelöst und bei  $-5^\circ\text{C}$  0,95 ml Triethylamin und 0,504 g Adamantylloxycarbonylfluorid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei  $-5^\circ\text{C}$  und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird *DMF* im Vak. abdestilliert, das erhaltene Produkt zwischen Chloroform und 3proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung, die mit Kaliumhydroxid auf *pH* 4 gestellt ist, verteilt, die Chloroform-Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingengt. Der Rückstand wird mit Ether digeriert und abfiltriert. Schmp. 183 °C (Zers.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-42,5^\circ$  bzw.  $[\alpha]_{546}^{20}$ :  $-50,5^\circ$  ( $c = 1$ , in *DMF*). Chromatographisch rein in *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3:1:1); Ausb. 1,23 g (58,4% d. Th.).

$\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{N}_{11}\text{O}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1012,16). Ber. C 55,77, H 6,87, N 15,22.  
Gef. C 55,80, H 6,83, N 15,05.

Aminosäureanalyse:	His	Glu	Pro	Gly	Leu
Ber.	1	2	2	2	1
Gef.	0,98	2,00	2,06	1,95	0,98

### Literatur

- 1 a) Vorläufige Mitteilung: *E. Wünsch, G. Wendlberger, A. Hallett, E. Jaeger, S. Knof, L. Moroder, R. Scharf, P. Thamm und L. Wilschowitz, Z. Naturforsch.* **32c**, 495 (1977); b) 1. Mitteilung: *G. Wendlberger, L. Moroder, A. Hallett und E. Wünsch, Mh. Chem.* **110**, 1301 (1979).
- 2 *L. Moroder, L. Wackerle und E. Wünsch, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 1647 (1976).
- 3 *E. Wünsch, E. Jaeger, L. Moroder, L. Demling, W. Domschke und M. Reiss, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 1417 (1976).
- 4 *G. W. Kenner*, persönliche Mitteilung.
- 5 *E. Wünsch und K. H. Deimer, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **353**, 1246 (1972).
- 6 *W. König und R. Geiger, Chem. Ber.* **105**, 2872 (1972).
- 7 *W. König und R. Geiger, Chem. Ber.* **103**, 2041 (1970).
- 8 *E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber.* **99**, 110 (1966).
- 9 *F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch.* **21b**, 426 (1966).
- 10 *J. Honzl und J. Rudinger, Coll. Czech. Commun.* **26**, 2333 (1961).