

**Literatur**

- 1 B. Kißmer und M. Wichtl, *Planta Med.* 1986, 152.
- 2 R. Hardman und T. V. Benjamin, *Phytochem.* 15, 1515 (1976).
- 3 R. Hardman und T. V. Benjamin, *Planta Med.* 39, 148 (1980).
- 4 R. D. Macfarlane und D. F. Torgerson, *Science* 191, 920 (1976).
- 5 D. Krüger und M. Wichtl, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 125, 55 (1985).
- 6 J. W. Blunt und J. B. Stothers, *Org. Magn. Reson.* 9, 439 (1977).
- 7 H. Hoffmeister und H. F. Grützner, *Tetrahedron Lett.* 33, 4017 (1966).
- 8 K. Tori, S. Seo, Y. Yoshimura, H. Arita und Y. Tomita, *Tetrahedron Lett.* 2, 179 (1977).
- 9 P. Karlson, H. Hoffmeister, H. Hummel, P. Hocks und G. Spittler, *Chem. Ber.* 98, 2394 (1965).
- 10 A. Stoll, E. Angliker, F. Barfuss, W. Kussmaul und J. Renz, *Helv. Chim. Acta* 34, 1460 (1951).

[Ph 250]

---

 Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 546–553 (1987)
**Aminosäuren. 8. Mitt.<sup>1)</sup>**

## **Peptidsynthesen mit ( $\pm$ ) 5-Hydroxy-2-pyridylglycin (( $\pm$ ) Pyg (5-OH)), einer neuen heterocyclisch substituierten Aminosäure**

Claus Herdeis\* und Rolf Gebhard

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, 8700 Würzburg  
Eingegangen am 14. Juli 1986

---

Peptidsynthesen mit der neuen heterocyclisch substituierten Aminosäure Pyg(5-OH) (**3**) werden durchgeführt mit dem Ziel, ein (Leu<sup>5</sup>)-Enkephalinderivat zu synthetisieren, in dem Tyr durch Pyg(5-OH) ersetzt ist.

Amino Acids, VIII:

**Peptide Syntheses with ( $\pm$ )-5-Hydroxy-2-pyridylglycine**

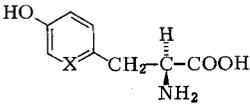
Peptide syntheses with the novel heterocyclic amino acid derivative Pyg(5-OH) (**3**) produce a (Leu<sup>5</sup>)-enkephalin derivative in which the tyrosine moiety is replaced by **3**.

---

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der heterocyclisch substituierten Aminosäuren<sup>2)</sup> berichten wir hier über Synthesen von Peptiden mit (Leu<sup>5</sup>)-Enkephalin (**1a**) Struktur. S-Tyrosin (Tyr) (**2a**) in **1a** soll durch 5-Hydroxy-pyridylglycin (**3**) ersetzt werden. Die Aminosäure **2b**, ein Homologes des Pyg(5-OH) (**3**) besitzt antivirale Aktivität und wurde aus *Streptomyces chibaensis* isoliert<sup>3)</sup>. Ziel der Arbeit war, **6** und **1b** darzustellen.

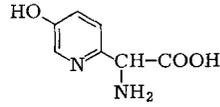
0365-6233/87/0606-546 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

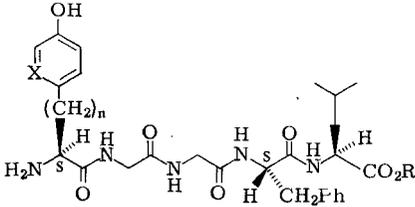


**2a:** X = CH

**2b:** X = N



**3**



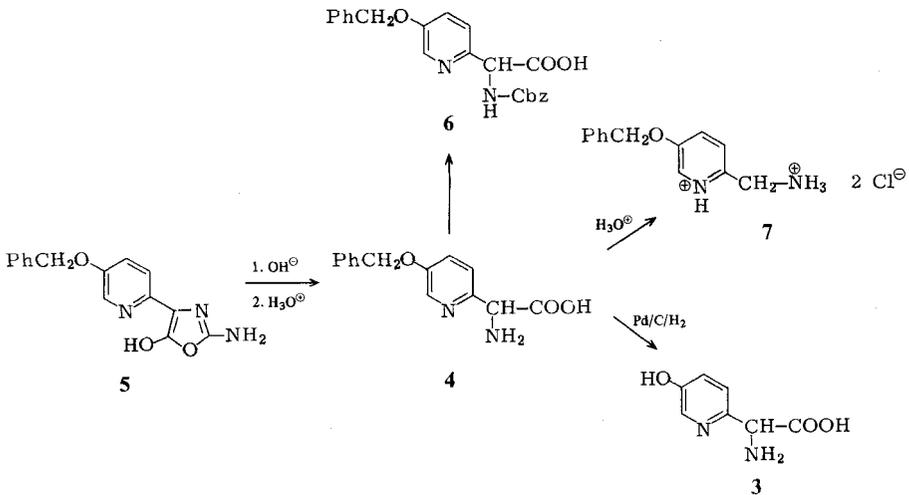
**1a:** R = H, X = CH, n = 1

**1b:** R = CH<sub>3</sub>, X = N, n = 0

Um Aufschlüsse über Struktur-Wirkungsbeziehungen von Enkephalinderivaten zu erhalten, wurden in den letzten Jahren Hunderte von Peptiden mit dieser Grundstruktur synthetisiert<sup>4)</sup>. Der Einbau unnatürlicher Aminosäuren, wie S-Adamantylalanin an Stelle von S-Leucin oder S-Phenylalanin führte zur Erhöhung der Lipophile und erhöhtem sterischen Anspruch<sup>5)</sup>.

S-Tyr als terminale Aminosäure im Peptidgerüst von **1** ist für die opiatähnliche Wirkung essentiell. Entfernung der p-OH-Gruppe oder Einführung anderer Substituenten führt zu einem Verlust der biologischen Aktivität<sup>6)</sup>, Methylierung der OH-Gruppe oder Austausch des Tyrosins gegen 4-Hydroxyphenylglycine zu Peptiden mit signifikanter Aktivität<sup>7a, b)</sup>.

Kürzlich beschrieben wir die Synthese von **3**<sup>8)</sup>. Das Oxazol **5**, ein Produkt einer anomalen *Bucherer-Bergs-Reaktion*<sup>8)</sup>, dient als Startmaterial. **3** ist im Gramm-Maßstab zugänglich. Für die Peptidverknüpfung müssen die OH- und NH<sub>2</sub>-Funktion in **3** geschützt werden. Aus **4** erhalten wir mit Chlorameisensäurebenzylester **6**.





Zur Darstellung der Peptide **9** wurde die geschützte Aminosäure **6** als Racemat eingesetzt. Obwohl wir **3** im analytischen Maßstab durch HPLC an einer BSA-Silicalgel Säule in die optischen Antipoden trennen konnten, erschien es uns einfacher, die diastereomeren Peptide **9c, d, e, f, j** durch Chromatographie oder fraktionierende Kristallisation zu trennen. **9e** und **9f** konnte durch Kristallisation in die diastereomeren Peptide getrennt werden.

Bei **9c, d, j** gelang dies weder durch Chromatographie noch durch Kristallisation. Dc verhielten sie sich gleich. Die Diastereomerenreinheit wurde für **9e** und **9f** <sup>1</sup>H-NMR spektrometrisch und durch DC geprüft. Charakteristisch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9e** ist die Signalverdoppelung der Methylester-H, die bei 3.63 und 3.55 als Singulets zu erkennen sind. Die Verbindung **9f** zeigt diese Signalverdoppelung der CH<sub>2</sub>-Gruppen des Benzylesters nicht so eindeutig, jedoch läßt sich dc die Diastereomerenreinheit leicht prüfen.

Über die Aktivität dieser Peptide an Opiatrezeptoren wird an anderer Stelle berichtet werden.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman Acculab 6. – <sup>1</sup>H-NMR Spektren: Varian A-60A bzw. Brucker WP 80, TMS als inn. Stand. – RF-Werte auf Kieselgel Merck Platten F254. Detektion: Joddampf.

### Peptidverknüpfungsmethoden

**Methode A:** Gemäß der allgemeinen Vorschrift<sup>10)</sup> wurden 3.82 mmol der Säurekomponente, 3.82 mmol Triethylamin und 3.82 mmol der zu verknüpfenden Aminkomponente in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Man gab unter Rühren bei –10° 7.64 mmol (879.3 mg) N-Hydroxysuccinimid und anschließend 3.82 mmol (788.1 mg) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Anschließend wurde noch 15 h gerührt, wobei die Mischung langsam Raumtemp. erreichte. Nach Kühlung im Eisfach (1–2 h) wurde Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat je 2 × mit 10proz. Zitronensäurelösung, M-NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte im Eisfach mit den in den Einzelvorschriften angegebenen Lösungsmitteln.

**Methode B:** Im Unterschied zu A arbeitete man mit 20 ml DMF als Lösungsmittel. Außerdem wurden 3.82 mmol (439.6 mg) N-Hydroxysuccinimid und 4.20 mmol (866 mg) Dicyclohexylcarbodiimid verwendet. Die Reaktionstemp. zu Beginn betrug 0°, die Reaktionszeit 24 h. Nach der Reaktion wurden zur besseren Ausscheidung des Dicyclohexylharnstoffs vor dem Kühlen 3–4 Tr. Eisessig zugegeben. Der Dicyclohexylharnstoff wurde abgesaugt, das DMF im Hochvak. abdestilliert und der Rückstand mit 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Weiter wie bei Methode A.

### N-Benzylloxycarbonyl-(RS)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycin (**6**)

In geringfügiger Abweichung von dem auch bei anderen Aminosäuren benützten Verfahren<sup>11)</sup> wurden zu einer Eisbad gekühlten Lösung von 7.14 mmol (2 g) **4** in 80 ml N-NaOH 9.14 mmol (1.3 ml) Chlorameisensäurebenzylester unter kräftigem Rühren mit einer Spritze zugegeben. Nach 3 h wurde die wäßrige Phase 2 × mit wenig Et<sub>2</sub>O und anschließend 3 × mit EtAc ausgeschüttelt. Die vereinigten EtAc-Phasen wurden 3 × mit einer 30proz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das EtAc i. Vak. bei 20–30° abdestilliert. Der gelbgefärbte ölige Rückstand wurde nicht weiter gereinigt (leicht decarboxylierbar!). Ausb. 1.86 g (61 %). – IR (Nujol): 3350 (NH, OH), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-

NMR ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$  (ppm) = 8.43–8.20 (m; 1H, H-6), 7.67–7.27 (m; 2H, H-3 und H-4), 7.50–7.43 (m; 10H, 2 Ph), 6.0–5.33 (m; 2H, OH, NH), 5.23 (s; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13–4.8 (m; 1H, CH), 5.06 (s; 2H,  $\text{CH}_2$ ). –  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  (392.4). – Mol.-Masse:  $M^{+} - 44$  ( $\text{CO}_2$ ) = 348 (ms).

### Geschützte Dipeptidester

#### *N*-Benzyloxycarbonyl-(*RS*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycylglycine methylester (**9a**)

**9a** wurde nach Methode A aus **6** und Glycinmethylester-HCl<sup>19)</sup> hergestellt. Ausb. 1.26 g (71 %). Farblose Kristalle aus EtOH/Et<sub>2</sub>O, Schmp. 117–118°. – IR (KBr): 3310 (NH), 3210 (NH), 1760 (C=O), 1720 (Amid), 1690 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO);  $\delta$  (ppm) = 8.62 (t; J = 6 Hz, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ), 8.4–8.23 (m, 1H, H-6), 7.9–7.67 (m, 1H,  $\text{NH-CH}$ ), 7.67–7.2 (m; 12H, 2Ph, H-3 und H-4), 5.41 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 5.21 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.10 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.91 (d, J = 6 Hz, 2H,  $\text{NH-CH}_2$ ). –  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$  (463.5) Ber. C 64.7 H 5.44 N 9.1 Gef. C 64.6 H 5.21 N 8.9. Mol.-Masse 463 (ms).

#### *N*-Benzylcarbonyl-(*RS*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-glycinbenzylester (**9b**)

**9b** wurde nach Methode A aus **6** und Glycinbenzylester-p-toluolsulfonat hergestellt<sup>12)</sup>. Ausb. 1.57 g (76 %). Farblose Kristalle aus Et<sub>2</sub>O/EtAc, Schmp. 126–128°. – IR (KBr): 3280 (NH), 1740 (C=O), 1685 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO);  $\delta$  (ppm) = 8.61 (t; J = 5 Hz, 1H, NH), 8.35–8.2 (m; 1H, H-6), 7.77–7.1 (m; 18H, 3Ph, H-4 und NH), 5.33 (d, J = 8 Hz, 1H, H- $\alpha$ ), 5.17 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.08, 5.05 (2s, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.92 (d, J = 6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ). –  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$  (539.6) Ber. C 69.0 H 5.42 N 7.8 Gef. C 68.7 H 5.47 N 8.0. Mol.-Masse 539 (ms).

#### *N*-Benzyloxycarbonyl-(*RS*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-(*S*)-alaninmethylester (**9c**)

**9c** wurde nach Methode A aus **6** und (*S*)-Alaninmethylester-HCl<sup>13)</sup> dargestellt. Die Diastereomeren hatten den gleichen RF-Wert und ließen sich durch Umkristallisieren nicht trennen. Ausb. 1.66 g (91 %). Farblose Kristalle aus EtAc/Et<sub>2</sub>O oder wenig EtOH, Schmp. 100–128°. – IR (KBr): 3310 (NH), 1730 (C=O), 1685 (Amid), 1645 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO);  $\delta$  (ppm) = 8.58 (d; J = 7 Hz, 1H, NH), 8.28 (m; 1H, H-6), 7.67–7.17 (m; 13H, 2Ph, H-4, H-3, NH), 5.33 (d, J = 8 Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 5.20 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.07 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.4–4.03 (m; 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.60 und 3.53 (2s; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 und 1.24 (2d; J = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ). –  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  (477.5) Ber. C 65.4 H 5.70 N 8.8 Gef. C 65.3 H 5.77 N 8.8. Mol.-Masse 477 (ms).

#### *N*-Benzyloxycarbonyl-(*RS*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-(*S*)-alaninbenzylester (**9d**)

**9d** wurde nach Methode A aus **6** und (*S*)-Alaninbenzylester-HCl<sup>14)</sup> dargestellt. Die Diastereomeren konnten nicht getrennt werden. Ausb. 1.49 g (70 %). Farblose Kristalle aus EtOH, Schmp. 116–119°. – IR (KBr): 3320 (NH), 1720 (C=O), 1685 (Amid), 1645 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO);  $\delta$  (ppm) = 8.75 (d; J = 6 Hz, 1H, NH), 8.43–8.27 (m; 1H, H-6), 7.87–7.23 (m; 18H, 3Ph, H-3, H-4 und NH), 5.42 (d; J = 8.5 Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 5.23, 5.15, 5.11 (3s, 6H, 3 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.5–4.03 (m; 1H, H-2 $\alpha$ ), 1.29 (d; J = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). –  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$  (553.6) Ber. C 69.4 H 5.64 N 7.6 Gef. C 69.2 H 5.71 N 7.7. Mol.-Masse 554 (ms).

#### *N*-Benzyloxycarbonyl-(*RS*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-(*S*)-leucinmethylester (**9e**)

**9e** wurde nach Methode A aus **6** und (*S*)-Leucinmethylesterhydrochlorid<sup>15)</sup> hergestellt. Im DC hatten beide Diastereomere unterschiedliche RF-Werte: ( $\text{CHCl}_3$ /Aceton 9 + 1)  $\text{RF}_1 = 0.64$ ,  $\text{RF}_2 = 0.70$ . Ausb. 1.09 g (55 %). Farblose Kristalle aus Diisopropylether/EtOH, Schmp. 80–85°. – IR (KBr): 3300 (NH), 1730 (C=O), 1690 (Amid), 1650 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO);  $\delta$  (ppm) = 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 8.43–8.27 (m; 1H, H-6), 7.70–7.20 (m; 13H, 2Ph, H3, H4, NH), 5.39 (d; J = 8 Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 5.23 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.10 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.60–4.07 (m; 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.63 und 3.55 (2s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

1.77–1.3 (m; 3H, CH<sub>2</sub> und CH des Leu), 1.07–0.53 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub> von Leu). – C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (519.6) Ber. C 67.0 H 6.41 N 8.1 Gef. C 67.0 H 6.44 N 8.1. Mol.-Masse 520 (ms).

Durch fraktionierte Kristallisation aus Diisopropylether/EtOH farblose Kristalle, Schmp. 104–107° (RF = 0.70).

*N*-Benzoyloxycarbonyl-(*R,S*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-(*S*)-leucinbenzylester (**9f**)

**9f** wurde nach Methode A aus **6** und (*S*)-Leucinbenzylester-*p*-toluolsulfonat<sup>16)</sup> hergestellt. Im DC hatten beide Diastereomere unterschiedliche RF-Werte: (CHCl<sub>3</sub>/Aceton 9 + 1) RF<sub>2</sub> = 0.78, RF<sub>1</sub> = 0.81. Ausb. 1.45 g (63.7 %). Farblose Kristalle aus wenig EtOH, Schmp. 71–82°. – IR (KBr): 3380 (NH), 3350 (NH), 1720 (C=O), 1660 (Amid) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.67 (d, J = 7Hz, 1H, NH), 8.53–8.23 (m; 1H, H-6), 7.83–7.20 (m; 18H, 3Ph, H-3, H-4, NH), 5.4 (d, J = 8Hz, 1H, H-1α), 5.2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.1 (s; 4H, 2CH<sub>2</sub>Ph) 4.6–4.1 (m; 1H, H-2α), 1.8–1.37 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub> von Leu), 1.0–0.67 (m; 6H, 2CH<sub>3</sub> von Leu). – C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (595.7) Ber. C 70.5 H 6.26 N 7.0 Gef. C 10.4 H 6.35 N 7.1. Mol.-Masse 595 (ms).

Durch fraktionierte Kristallisation aus EtOH erhält man das Peptid mit dem größeren RF-Wert (0.81). Schmp. 84–85°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 7.1° (c = 1, MeOH).

*Geschützte Tripeptidester*

*N*-Benzoyloxycarbonyl-(*R,S*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-glycylglycinmethylester (**9g**)

**9g** wurde nach Methode A aus **6** und Glycylglycinmethylester-HCl<sup>9)</sup> hergestellt. Ausb. 1.36 g (68 %). Farblose Kristalle aus EtAc/EtOH, Schmp. 132–133°. – IR (KBr): 3320 (NH), 1740 (C=O), 1705 (Amid) 1680 (Amid), 1660 (Amid) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.7–8.27 (m; 3H, 2NH und H-6), 7.8 (d; J = 8Hz, 1H, NH-CH), 7.63–7.27 (m; 12H, 2Ph, H-3 und H-4), 5.41 (d; J = 8Hz, 1H, CH-NH), 5.23 (s; 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.11 (s; 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.07–3.7 (m; 4H, 2CH<sub>2</sub>-NH), 3.65 (s; 3H, CH<sub>3</sub>). – C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (520.5) Ber. C 62.3 H 5.42 N 10.7 Gef. C 62.4 H 5.41 N 10.7. Mol.-Masse 520 (ms).

*N*-Benzoyloxycarbonyl-(*R,S*)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycylglycinbenzylester (**9h**)

**9h** wurde nach Methode A aus **6** und Glycylglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat<sup>17)</sup> hergestellt. Ausb. 1.48 g (65 %). Farblose Kristalle aus Et<sub>2</sub>O/EtOH, Schmp. 150–152°. – IR (KBr): 3350 (NH), 3290 (NH), 1735 (C=O), 1690 (Amid), 1650 (Amid) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.56 (t; J = 5Hz, 2H, NH<sup>2</sup> und NH<sup>3</sup>), 8.45–8.27 (m; 1H, H-6), 7.81 (d; J = 8Hz, 1H, NH<sup>1</sup>), 7.63–7.27 (m; 17H, 3Ph, H-3, H-4), 5.43 (d; J = 8Hz, 1H, H-1α), 5.23 5.19 5.11 (3s, 6H, 3CH<sub>2</sub>Ph), 3.99 (d; J = 5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.81 (d, J = 5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH). – C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (596.7) Ber. C 66.4 H 5.41 N 9.39 Gef. C 66.3 H 5.48 N 9.3. Mol.-Masse 596 (ms).

*Ungeschützte Di- und Tripeptide*

(5-Hydroxy-2-pyridyl)glycyl-glycin (**10b**)

0.93 mmol (500 mg) **9b** in 150 ml MeOH wurden mit 50 mg Pd/C 15 h bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der feste Rückstand mit EtOH aufgenommen, gekühlt und abgesaugt. Ausb. 180 mg (85 %). Farblose Kristalle aus EtOH/H<sub>2</sub>O. Schmp. 203–205° (Zers.). – IR (KBr): 3310 (NH, OH), 3200–2400 (NH<sub>3</sub>, OH), 1660 (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO + 3 Tr. NaOD); δ (ppm) = 8.33–7.9 (m; 1H, 1H, H-6), 7.5–7.1 (m; 2H, H-3 und H-4), 4.7–4.3 (s; 1H, H-1α), 3.7–3.3 (s; 2H, CH<sub>2</sub>). – C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (225.2) Ber. C 48.0 H 4.92 N 18.6 Gef. 47.9 H 4.96 N 18.2 Mol.-Masse: M<sup>+</sup>·18(H<sub>2</sub>O) = 207 (ms).

*(5-Hydroxy-2-pyridyl)glycyl-(S)leucin (10f)*

**10f** wurde analog **10b** aus 0.84 mmol (500 mg) **9f** dargestellt. Ausb. 200 mg (85 %). Farblose Kristalle aus EtOH/H<sub>2</sub>O, Schmp. 84–85°. – IR (KBr): 3080 (NH, OH), 1685 (C=O), 1775 (amid). – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.27–8.07 (m; 1H, H-6), 7.67–7.17 (m; 2H, H-3 und H-4), 4.83–4.6 (m; 1H, Ha-Pyg (5-OH)), 4.4–4.07 (m; 1H, Ha-Leu), 1.7–1.3 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub>-Leu), 0.87 (br. d, 6H, 2CH<sub>3</sub>-Leu). – C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (299.2) Ber. C 52.2 H 6.74 N 14.0 Gef. 52.5 H 6.77 N 14.0 Mol.-Masse M<sup>+</sup>-18(H<sub>2</sub>O) 281 (ms).

*(5-Hydroxy-2-pyridyl)glycyl-glycylglycin (10h)*

**10h** wurde analog zu **10b** aus 0.84 mmol (500 mg) **9h** dargestellt. Farblose Kristalle aus EtOH/H<sub>2</sub>O, Schmp. 204–207° (Zers.). – IR (KBr): 3330 (OH, NH), 3290–2300 ( $\bar{\nu}$ NH<sub>3</sub>, OH), 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 9.0–8.4 (m; 1H, OH), 8.3–7.9 (m; 2H, NH und H-6), 7.67–7.07 (m; 2H, H-3 und H-4), 5.77–4.9 (m; Ncm<sup>-1</sup>H<sub>3</sub>), 4.97–4.53 (m; 1H, H-1α), 4.0–3.37 (m; 4H, 2CH<sub>2</sub>). – C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (282.3) Ber. C 46.8 H 5.00 N 19.8 Gef. C 46.8 H 5.06 N 19.7. Mol.-Masse 282 (ms).

*N-Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycyl-(S)-phenylalanyl-(S)-leucinmethylester*

Diese Vorstufe des Pentapeptids wurde nach Methode B aus N-Benzyloxycarbonylglycylglycin<sup>18)</sup> und (S)-Phenylalanyl-(S)-leucinmethylester-HCl<sup>19a, b)</sup> dargestellt. Ausb. 1.05 g (51 %). Farbloses, amorphes Pulver, ausgefällt aus EtAc/Et<sub>2</sub>O, Schmp. 141° (Klarschmelze). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –11.8° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). Lit.<sup>19b)</sup> Schmp. 107–109°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –14° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). Lit.<sup>20)</sup> Schmp. 55–56°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –5.7° (c = 1.23, CHCl<sub>3</sub>). – IR (KBr): 3300 (NH), 1735 (C=O), 1640 (Amid) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.4 (d; J = 8H, 1H, NH), 8.27–7.9 (m; CH, 2H), 7.6–7.1 (m; 11H, 2Ph und NH), 5.08 (s; 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.9–3.93 (m; 2H, Ha von Phe und Leu), 3.87–3.47 (m, 7H, 2CH<sub>2</sub> von Gly und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.1–2.67 (m; 2H, CH<sub>2</sub> von Phe), 1.8–1.4 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub> von Leu), 1.13–0.57 (m; 6H, 2CH<sub>3</sub> von Leu). – C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (540.6) Ber. C 62.2 H 6.71 N 10.3 Gef. C 62.7 H 7.13 N 10.3. Mol.-Masse 540 (ms).

*Glycyl-glycyl-(S)-phenylalanyl-(S)-leucinmethylesterhydrochlorid (8j)*

Durch katalytische Hydrierung von 1.85 mmol (1 g) des vorher dargestellten Cbz geschützten Tetrapeptids in 100 ml MeOH und 0.83 ml 2N-HCl bei 3 bar und RT. Ausb. 0.47 g (57 %). Farbloses Pulver aus EtOH/Et<sub>2</sub>O umgefällt, Schmp. 203–205. (Die Substanz wird in der Literatur erwähnt, aber nicht vollständig charakterisiert<sup>19b)</sup>.) – IR (KBr): 3280 (NH), 1710 (C=O), 1680 (Amid), 1660 (Amid), 1630 (Amid) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); (ppm) = 8.83–8.0 (m; 5H, NH), 7.53–7.13 (m; 6H, Ph und NH), 4.93–4.00 (m; 2H, Ha von Phe und Leu), 3.97–3.17 (m; 7H, 2CH<sub>2</sub> von Gly und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.13–2.7 (m; 2H, CH<sub>2</sub> von Phe), 1.87–1.4 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub> von Leu), 1.1–0.7 (m; 6H, 2CH<sub>3</sub> von Leu). – C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl (442.9) Ber. C 54.3 H 6.83 N 12.6 Gef. C 54.4 H 6.93 N 12.5. Mol.-Masse 406 (ms).

*N-Benzyloxycarbonyl-(RS)-(5-benzyloxy-2-pyridyl)glycyl-glycylglycyl-(S)-phenylalanyl-(S)-leucinmethylester (9j)*

**9j** wurde nach Methode B aus **6** und **8j** dargestellt. Eine Trennung der beiden Diastereomeren war nicht möglich. Ausb. 0.95 g (32 %). Farbloses Pulver aus EtOH/Petrolether. Schmp. 176–177°. – IR (KBr): 3300 (NH), 1735 (C=O), 1660 (Amid), 1645 (Amid). – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 8.6–7.83 (m; 6H, H-6 und 5NH), 7.63–7.17 (m; 17H, 3Ph und H-3, H-4), 5.4 (d; J = 8Hz, 1H, H-α von Pyg (5-OBzl)); 5.22 (s; 2H CH<sub>2</sub>Ph), 5.1 (s; 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.7–4.1 (m; 2H H-α von Phe und Leu), 2.93–3.5 (m; 7H, 2CH<sub>2</sub> von Gly und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07–2.63 (m; 2H, CH<sub>2</sub> von Phe), 1.77–1.37 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub> von Leu), 1.03–0.7 (m; 6H, 2CH<sub>3</sub>). – C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> (780.9) Ber. C 64.6 H 6.21 N 10.7 Gef. C 64.7 H 6.11 N 10.7. Mol.-Masse 780 (ms).

*(RS)-(5-Hydroxy-2-pyridyl)glycyl-glycyl-glycyl-(S)-phenylalanyl(S)-leucinmethylesterhydrochlorid*  
**(10j)**

Darstellung analog **8j** durch katalytische Hydrierung von 0.64 mmol (500 mg) **10j** in 100 ml MeOH unter Zusatz von 0.29 ml 2N-HCl bei RT und 3 bar. Hydrierzeit 15–16 h. Ausb. 200 mg (54 %) amorphes Pulver. Schmp. ab 80° unter Zers. – IR (KBr): 3400–3100 (NH), 1735 (C=O), 1650 (Amid). – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO); δ (ppm) = 9.23–7.9 (m; 9H, OH, 7NH und H-6), 7.8–7.13 (m; 7H, Ph und H-3, H-4), 5.4–4.97 (m; 1H, H-α von Pyg (5-OH)), 4.9–4.03 (m; 2H, H-α von Phe und Leu), 3.97–3.5 (m; 7H, 2CH<sub>2</sub> von Gly und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.1–2.7 (m; 2H, CH<sub>2</sub> von Phe), 1.77–1.33 (m; 3H, CH und CH<sub>2</sub> von Leu), 1.03–0.7 (m; 6H, 2CH<sub>3</sub> von Leu). – C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (593.1) Ber. C 54.7 H 6.29 N 14.2 Gef. 53.0 H 6.33, N 14.4.

### Literatur

- 1 7. Mitteilung über Aminosäuren, C. Herdeis und A. Dimmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 473 (1986).
- 2 C. Herdeis und U. Nagel, Heterocycles 20, 2163 (1983).
- 3 S. Inouye, T. Shomura, T. Tsuruoka, Y. Ogawa, H. Watanabe, J. Yoshida und T. Niida, Chem. Pharm. Bull. 23, 2669 (1975).
- 4 in: Amino-Acids, Peptides and Proteins Vol. 14 S. 485 ff, Vol. 16 S. 309 ff. A Specialist Periodical Report, The Royal Society of Chemistry (London).
- 5 K. Quang und R. Schwyzler, Helv. Chim. Acta 64, 2084 (1981).
- 6 Peptides: "Synthesis-Structure-Function", Proceedings of the 7<sup>th</sup> American Peptide Symposium, ed. D. H. Rich and E. Gross, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, USA, 1981, S. 617.
- 7a) J. S. Morley, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 81 (1980).
- b) R. J. Varrek, L.-H. Hsi, E. J. York, M. E. Hall und J. M. Stewart, Peptides 2, 303 (1981).
- 8 C. Herdeis und R. Gebhard, Heterocycles 24, 1019 (1986).
- 9 M. Brenner und W. Huber, Helv. Chim. Acta, 36, 1109 (1953).
- 10a) F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch. 21b, 426 (1966).
- b) W. Wendelberger in: Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Auflage, Bd. XV/2, S. 103 ff, S. 111 ff, Thieme Stuttgart (1974).
- 11a) M. Bergmann und L. Zervas, Chem. Ber. 65, 1192 (1932).
- b) E. Wünsch in: Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Auflage, Bd. XV/1, S. 47 ff, Thieme Stuttgart (1974).
- 12 M. Bodansky und A. Bodansky, Practice of Peptide Synthesis, S. 37, Springer Verlag Berlin-Heidelberg (1984).
- 13 M. Zaoral, J. Kolc, F. Korenczki, V. P. Cernickij und F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 843 (1967).
- 14 J. Rudiger und Z. Pravda, Collect. Czech. Chem. Commun. 23, 1947 (1953).
- 15 E. Sandrin und R. A. Boissonas, Helv. Chim Acta 46, 1637 (1963).
- 16 L. Zervas, M. Winitz und J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 22, 1515 (1957).
- 17 T. Yamashita, J. Biochem. 48, 651 (1960).
- 18 F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. 93, 2983 (1960).
- 19a) I. Ojima, M. Yoda und M. Yatabe, Tetrahedron Lett. 23, 3917 (1982).
- b) E. Vilkas, M. Vilkas und J. Sinton, Int. J. Peptide Proteins Res. 15, 29 (1980).
- 20 U. Schmidt und K. Schefenacker, Liebigs Ann. Chem. 1985, 1254.