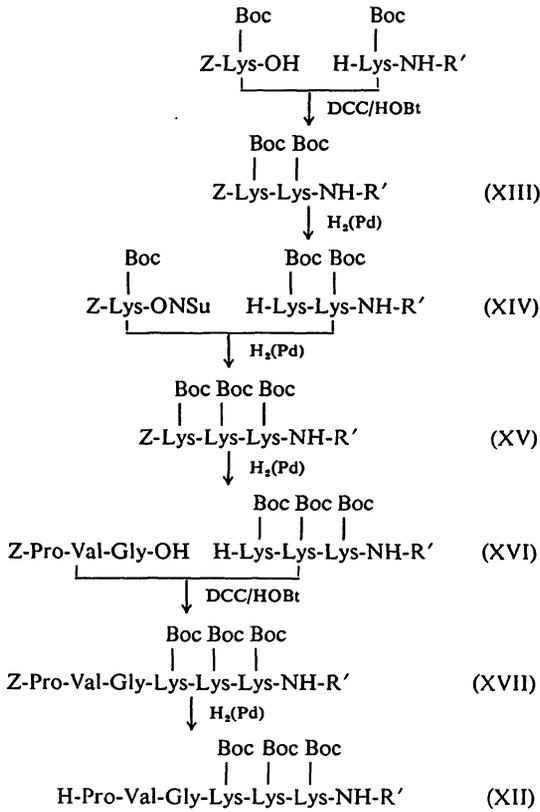
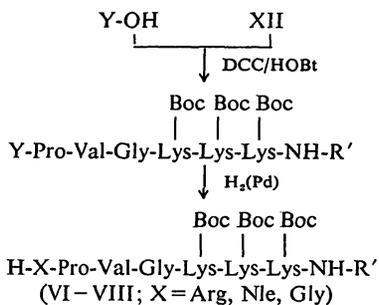


$$R' = -(CH_2)_4-NH-Boc$$


Schema 1. Aufbau des Hexapeptids XII.

$$R' = (CH_2)_4-NH-Boc$$

XVIII: Y = Z-Arg(Z₂)
 XIX: Y = Z-Nle
 XX: Y = Z-Gly



Schema 2. Aufbau der Heptapeptide VI–VIII.

Analog hierzu wurde das basische Amid XXI hergestellt^[15].

$$\beta-Ala-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-NH-(CH_2)_4-NH_2 \quad (XXI)$$

Das Dekapeptid V wurde mittels Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol mit Mono-N-Boc-1,4-diaminobutan^[3] kondensiert. Nach Abspalten der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure gelang die Reinigung von XXI durch Chromatographie an CM-Cellulose^[14].

2. Biologische Wirkung

Die biologische Wirkung der Peptide II–IV und XXI wurde im Sayers-Test an der dexamethason-blockierten Ratte^[4,5] bestimmt. Zur Messung der Corticosteronausschüttung aus der Nebennierenrinde^[16] wurden ebenfalls dexamethasonblockierte Ratten verwendet. Die Tabelle gibt über die Ergebnisse dieser Tests Auskunft.

Diskussion

Innerhalb der Aminosäuresequenz des ACTH tragen Teilbereiche in unterschiedlichem Maße zur biologischen Wirkung bei. Die ersten 4 oder 5 Aminosäuren können ohne Wirkungsverlust eliminiert werden, sofern man das Restpeptid durch geeignete N^α-Acylierung gegen raschen Abbau durch Amino-peptidasen schützt^[10]. Peptide, die erst mit Lysin¹¹ beginnen, sind dagegen völlig wirkungslos, obwohl Bindungsstudien zeigten, daß z. B. die ACTH-Sequenz 11–20 an eine Zellmembran-Fraktion gebunden wird, die dasselbe spezifische Bindungsvermögen gegenüber ACTH selbst und biologisch wirksamen Teilsequenzen zeigt^[17].

Diese Beobachtungen stützen Befunde, nach denen die Aminosäuren im Bereich der Sequenz 6–10 für die ACTH-Wirkung unerlässlich sind^[18] und daß besonders die Aminosäuren in Pos. 11–18 zur Bindung der biologisch wirksamen Peptide am Wirkungsort beitragen. Diese Aufgabe scheinen speziell die basischen Aminosäuren in den Positio-

¹⁵ Geiger, R. (1971) *Angew. Chem.* 83, 155–162.

¹⁶ Moncloa, F., Péron, F. G. & Dorfman, R. I. (1959) *Endocrinology* 65, 717–724.

¹⁷ Finn, F. M., Widnell, C. C. & Hofmann, K. (1972) *J. Biol. Chem.* 247, 5695–5702.

¹⁸ Schwyzer, R., Schiller, P., Seelig, St. & Sayers, G. (1971) *FEBS Lett.* 19, 229–231.

Tabelle. Biologische Wirkung der Corticotropin-Analoga II–IV und XXI.

Verbindung	Sayers-Test I. E./mg*	µg Corticosteron/100 ml Serum nach 30 min		
		bei einer Konzentration der Verbindung [mg/kg]	i. v.	s. c.
II	780 (578–1065)	0,001	41,50 ± 3,10	19,50 ± 2,05
III	5,6 (2,9–9,6)	0,1	43,25 ± 7,04	21,30 ± 2,98
IV	~1	0,1	37,00 ± 4,59	11,50 ± 0,94
XXI	0,5 (0,2–0,6)			

* s. c. 3. Internat. Standard^[19], $P=0,05$.

nen 11 und 15–18 zu übernehmen, wie die bereits vorliegenden Beobachtungen über den Austausch basischer gegen nichtbasische Aminosäuren innerhalb der Sequenz 15–18 belegen^[10,11]. Die Rolle der Position 11 geht aus der Tabelle hervor.

Ersetzt man im Heptadeka-peptid I Lysin¹¹ durch Arginin (II), so bleibt die hohe biologische Wirkung erhalten. Auch eine geringe Verschiebung der Aminogruppe durch Verkürzen der Seitenkette beeinträchtigt die Aktivität nicht, wie schon Tesser und Buis^[20] an einem [Orn¹¹]-Analogon beobachtet hatten. Eliminierung der NH₂-Gruppe von Lysin¹¹ führt jedoch zu einem starken Wirkungsabfall, gleichgültig, ob das C-Gerüst des Lysins wie im [Nle¹¹]-Analogon III noch erhalten ist oder bis auf das α-C-Atom in der [Gly¹¹]-Verbindung IV reduziert wurde.

Während der Sayers-Test noch einen Einfluß der (CH₂)₄-Kette des Lysins vermuten läßt – IV besitzt nur etwa 1/6 der Wirkung von III – findet man in der Corticosteronausschüttung einen solchen Einfluß höchstens noch bei subkutaner Injektion bestätigt.

Im wesentlichen ist also die positive Ladung für den hohen Beitrag zur Rezeptorbindung verantwortlich. Ihre Bedeutung läßt sich auch am Dekapeptid XXI erkennen. Das entsprechende Peptid mit freier Carboxylgruppe besitzt in der gewählten Testanordnung keine meßbare ACTH-Wirkung, nach Überführen in das basische Amid findet man jedoch

eine zwar geringe, aber signifikante ACTH-Aktivität^[15].

Betrachtet man den Wirkungsabfall, der mit Eliminieren einzelner positiver Ladungen verbunden ist*, so tritt der hohe Beitrag der Ladung in Position 11 deutlich hervor.

Diese Ergebnisse sowie die Befunde von Finn, Widnell und Hofmann^[17] über die Bindung von 11-N^ε-Formylcorticotropin-(11–20)-amid an die oben erwähnten Zellfraktionen sprechen ebenfalls für das Gewicht der positiven Ladung in Position 11 bei der Anlagerung an einen hypothetischen Rezeptor.

Wir danken Frau G. Treuth und Fr. U. Jürgensen für ihre wertvolle Mitarbeit bei der experimentellen Bearbeitung dieses Themas.

Beschreibung der Versuche

Aminosäure-Derivate wurden im eigenen Laboratorium hergestellt und genühten den für Peptidsynthesen geforderten Reinheitskriterien (Dünnschichtchromatographie, Schmp., opt. Reinheit). Lösungsmittel der Qualitätsbezeichnung „zur Synthese“ und „reinst“ stammten von den Firmen E. Merck, Darmstadt, und Riedel-De Haen, Seelze. Hydrierungskatalysator war 10% Palladium auf Bariumsulfat der Fa. Engelhard, Hannover. pH-Werte wurden mit einem Autotitrator der Fa. Hillerikus, Krefeld, gemessen bzw. konstant gehalten.

* [β-Ala¹, Leu¹⁷, Lys¹⁸]-Corticotropin-(1–18)-oktadeka-peptidamid besitzt im Sayers-Test an der dexamethason-blockierten Ratte^[4,5] bei $P=0,05$ 244 (172–346) I. E./mg, [β-Ala¹, Lys¹⁷, Leu¹⁸]-Corticotropin-(1–18)-oktadeka-peptidamid 275 (186–409) I. E./mg^[10].

¹⁹ Bangham, D. R., Mussett, M. V. & Stack-Dunne, M. P. (1962) *Bull. Organ. Mond. Santé (Genève)* 27, 395–408.

²⁰ Tesser, G. I. & Buis, J. T. (1971) *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 90, 444–457.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; sie wurden in offenen Kapillaren im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt. Die spezif. Drehwerte wurden im lichtelektrischen Polarimeter 141 der Firma Perkin Elmer gemessen, Aminosäureanalysen mit dem Analysator Uni-chrom der Fa. Beckman ausgeführt. Für chromatographische Reinheitsprüfung dienten die üblichen Verfahren der Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-Fertigplatten „Merck“ und der aufsteigenden Papierchromatographie (PC) auf Papier 2043b der Firma Schleicher & Schüll. Als Laufmittel wurden benützt:

- A: Methyläthylketon/Pyridin/Wasser/Essigsäure
70:15:15:2;
B: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 6:2:2;
C: n-Heptan/Pyridin/tert.-Butanol 5:1:1;
D: n-Butanol/Essigsäure/Pyridin/Wasser 30:6:20:24.

Z-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XIII)

Die Lösung von 29,4 g (50 mMol) H-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc, *p*-Toluolsulfonsäure^[3] und 19,0 g (50 mMol) Z-Lys(Boc)-OH in 200 ml Dimethylformamid wird mit 13,5 g (0,1 Mol) 1-Hydroxybenzotriazol und 6,4 ml (50 mMol) *N*-Äthylmorpholin versetzt. Man gibt bei -5°C 11,0 g (53 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid zu, rührt 3 h bei Raumtemperatur, filtriert von Harnstoff ab und bringt das Filtrat im Vak. zur Trockene. Der Rückstand wird in 500 ml Essigester aufgenommen, die Lösung mit 5proz. KHSO₄^[21], 1M NaHCO₃ und Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus Acetonitril 31,8 g (83% d. Th.) XIII vom Schmp. 114–118°C. Zur Analyse wird nochmals aus Acetonitril umkristallisiert. Chromatographisch rein (DC) in System C.

C₃₉H₆₆N₆O₁₀ (779,0) Ber. C 60,12 H 8,54 N 10,79
Gef. C 60,4 H 8,6 N 10,9

H-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc × TosOH (XIV)

30 g (38,5 mMol) XIII werden in 200 ml Methanol an 10proz. Palladium auf Bariumsulfat bei pH 4,5 unter automatischer Titration mit 2N *p*-Toluolsulfonsäure katalyt. hydriert. Nach etwa 8 h ist die Reaktion beendet. Man filtriert den Katalysator über eine Klärschicht ab und bringt das Filtrat im Vak. zur Trockene. Der Rückstand wird aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 27,0 g (86% d. Th.), Schmp. 148–151°C. [α]_D²⁰: -2,8° (c=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System A, B u. C.

C₂₈H₆₈N₆O₁₁S (817,0) Ber. N 10,28 S 3,92
Gef. N 10,1 S 4,0

²¹ Spangenberg, R., Thamm, P. & Wunsch, E. (1971) *diese Z.* 352, 655–656.

Z-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XV)

20,4 g (25 mMol) XIV und 12,4 g (26 mMol) Z-Lys(Boc)-ONSu^[22] werden in 200 ml Dimethylformamid in Anwesenheit von 3,2 ml (25 mMol) *N*-Äthylmorpholin 15 h bei 20°C umgesetzt. Das Lösungsmittel wird sodann im Vak. abdestilliert, der Rückstand aus 300 ml Essigester umkristallisiert. Ausb. 22,5 g (89,3% d. Th.). [α]_D²²: -15,6° (c=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System B u. C.

C₅₀H₈₆N₈O₁₃ (1007,2) Ber. C 59,60 H 8,60 N 11,12
Gef. C 59,6 H 8,5 N 10,8

H-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc × TosOH (XVI)

20,2 g (20 mMol) XV werden in 150 ml Methanol unter Zugabe von 2N methanol. *p*-Toluolsulfonsäure wie oben katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 18,2 g (87% d. Th.) XVI vom Schmp. 168–171°C. [α]_D²²: -4,9° (c=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System B.

C₄₉H₈₈N₈O₁₄S (1045,3) Ber. N 10,71 S 3,07
Gef. N 10,7 S 3,3

Z-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XVII)

6,5 g (16 mMol) Z-Pro-Val-Gly-OH^[23] und 15,4 g (15 mMol) XVI werden zusammen mit 1,92 ml (15 mMol) *N*-Äthylmorpholin und 2,16 g (16 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol in 200 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt bei 0°C 3,5 g (17 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid zu, rührt über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert dann den Harnstoff ab und destilliert das Lösungsmittel bei 1 Torr ab. Der Rückstand wird mehrmals mit 1M Natriumhydrogencarbonat und Wasser digeriert, im Vak. über P₂O₅ getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 15,8 g (83,5% d. Th.), Schmp. 194–196°C, [α]_D²²: -31,0° (c=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System A u. C.

C₆₂H₁₀₅N₁₁O₁₆ (1260,5) Ber. C 59,12 H 8,40 N 12,22
Gef. C 59,5 H 8,5 N 12,2

H-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc × TosOH (XII)

12,6 g (10 mMol) XVII in 250 ml Methanol werden unter Zugabe von 2N methanolischer *p*-Toluolsulfon-

²² Otsuka, H., Inouye, K., Kanayama, M. & Shinozaki, F. (1966) *Bull. Chem. Soc. Jap.* 39, 882–888.

²³ Hoffmann, K., Stutz, E., Spühler, G., Yajima, H. & Schwartz, E. T. (1960) *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 3727–3732.

säure bei pH 4,5 wie oben katalytisch hydriert. Die Hydrierung ist nach etwa 8 h beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther verrieben. Ausb. 12,2 g (94% d. Th.). DC: In den Systemen A u. B. ist noch eine Spur der nicht hydrierten Verbindung zu erkennen.

Z-Arg(Z₂)-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XVIII)

5,9 g (4,5 mMol) XII, 2,5 g (4,5 mMol) Z-Arg(Z₂)-OH^[24] und 0,66 g (4,5 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt 0,58 ml (4,5 mMol) *N*-Äthylmorpholin und bei 0°C 1,03 g (5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid zu, rührt über Nacht bei Raumtemperatur, entfernt den Harnstoff und destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab. Der Rückstand wird in feuchtem Essigester gelöst. Man wäscht die Lösung eiskalt mit 5proz. KHSO₄^[21], 1M NaHCO₃ und Wasser. Beim Waschen mit Natriumhydrogencarbonat fällt bereits ein Teil des Reaktionsprodukts aus. Es wird mit der Hauptmenge, die nach Einengen der Essigesterlösung erhalten wird, vereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 5,9 g (77,8% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 164–166°C, $[\alpha]_D^{25}$: -32,1° (*c*=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System C.

C₈₄H₁₂₉N₁₅O₂₁ (1685,0)

Ber. C 59,82 H 7,72 N 12,47
Gef. C 59,6 H 7,7 N 12,5

H-Arg-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc × 3 TosOH (VI)

5,05 g (3 mMol) XVIII werden in 100 ml Methanol unter Zugabe von 2N methanolischer *p*-Toluolsulfonsäure bei pH 4 katalytisch hydriert. Der Verbrauch entspricht 3 Mol *p*-Toluolsulfonsäure/Mol Peptid, die auch in dem aus Methanol/Essigester umkristallisierten Produkt enthalten sind. Ausb. 5,1 g (94% d. Th.) Schmp. 118–124°C, $[\alpha]_D^{25}$: -28,3° (*c*=1 in Methanol). Chromatographisch rein (DC) in System B u. C.

C₈₁H₁₃₅N₁₅O₂₄S₃ (1799,2)

Ber. N 11,67 S 5,34
Gef. N 11,6 S 5,2

β-Ala-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Arg-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Lys-NH-(CH₂)₄-NH₂, xCH₃CO₂H, yH₂O (II)

1,65 g (1,1 mMol) V und 1,80 g (1 mMol) VI werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt 270 mg (2 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und 0,256 ml (2 mMol)

N-Äthylmorpholin und unter Rühren die Lösung von 1,23 g (6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml Dimethylformamid in 3 Teilen in 1stdg. Abstand zu. Nach weiteren 12 h fällt man das rohe, noch mit Schutzgruppen versehene Reaktionsprodukt mit 300 ml Äther/Petroläther 1:1 aus und filtriert den Niederschlag ab. Ausb. 3,4 g.

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird die Verbindung 1 h bei Raumtemperatur mit 25 ml 90proz. Trifluoressigsäure, die 1% Thioglycolsäure enthält, behandelt. Nach Fällen mit Äther liegen 3,3 g rohes II als Trifluoroacetat vor. Man führt durch Filtrieren über eine kleine Säule Ionenaustauscher Amberlite IR-45 (Acetat-Form) in das Acetat über und reinigt in bekannter Weise durch Chromatographie an CM-Cellulose^[14]. Ausb. 1,4 g reines II als Acetat-Hydrat mit nichtstöchiometrischem Essigsäure- und Wassergehalt. $[\alpha]_D^{25}$: -59,8° ± 2° (*c*=0,5 in 1proz. Essigsäure). Essigsäure: 4,5%, H₂O nach Fischer: 4,1%.

Aminosäureanalyse:

Ser 0,87, Glu 1,01, Pro 0,97, Gly 2,00,
Val 0,98, Met 0,96, Tyr 0,89, Phe 0,99,
β-Ala 1,02, Lys 3,00, His 0,98, Arg 1,97

Chromatographisch rein (PC) in System D.

Z-Nle-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XIX)

5,9 g (4,5 mMol) XII und 1,33 g (5 mMol) Z-Nle-OH^[25] werden analog der Herstellung von XVIII umgesetzt. Bei der Aufarbeitung durch Waschen der Essigesterlösung muß etwas Äthanol zugesetzt werden, da sonst das Reaktionsprodukt zu früh ausfällt. Nach Abdestillieren des Essigesters wird der Rückstand mit Äther verrieben. Ausb. 4,9 g (79,2% d. Th.), Schmp. 176–178°C, $[\alpha]_D^{25}$: -36,8° (*c*=1 in Methanol).

Chromatographisch rein (DC) in System C.

C₆₈H₁₁₆N₁₂O₁₇ (1373,7)

Ber. C 59,48 H 8,52 N 12,22
Gef. C 59,6 H 8,6 N 11,9

H-Nle-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc × TosOH (VII)

4,5 g (3,28 mMol) XIX werden, wie oben beschrieben, in Methanol unter Zugabe von 2M methanolischer *p*-Toluolsulfonsäure bei pH 4,5 katalytisch hydriert. Das Reaktionsprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 3,8 g (82% d. Th.). Chromatographisch rein (DC) in System B u. C.

C₆₇H₁₁₈N₁₂O₁₈S (1411,8)

Ber. N 11,89 S 2,27
Gef. N 11,6 S 2,3

²⁴ Wünsch, E. & Wendlberger, G. (1967) *Chem. Ber.* 100, 160–172.

²⁵ Izumiya, N., Uchino, H. & Yamashita, T. (1958) *Nippon Kagaku Zasshi* 79, 420–425; (1960) *C. A.* 54, 4408.

β -Ala-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Nle-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Lys-NH-(CH₂)₄-NH₂, α CH₃CO₂H, γ H₂O (III)

1,65 g (1,1 mMol) V und 1,41 g (1 mMol) VII werden analog der Herstellung von II miteinander umgesetzt, der Zusatz von *N*-Äthylmorpholin unterbleibt jedoch. Aufarbeitung, Abspaltung der Schutzgruppen und Reinigung des Rohprodukts entsprechend derselben Vorschrift. Ausb. 1,52 g III als Acetat-Hydrat mit nichtstöchiometrischem Gehalt an Essigsäure und Wasser. $[\alpha]_D^{25}$: $-50,0^0 \pm 2^0$ ($c=0,5$ in 1proz. Essigsäure). Acetat: 3,7%, H₂O nach Fischer 4,6%.

Aminosäureanalyse:

Ser 0,89, Glu 0,98, Pro 0,97, Gly 2,00, Val 0,96, Met 0,95, Nle 0,97, Tyr 0,90, Phe 1,01, Lys 3,00, His 0,97, Arg 0,96

Chromatographisch rein (PC) in System D.

Z-Gly-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc (XX)

5,9 g (4,5 mMol) XII und 1,05 g (5 mMol) Z-Gly-OH werden analog der Herstellung von XVIII und XIX miteinander umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 4,92 g (83% d. Th.). Chromatographisch rein (DC) in System C. $[\alpha]_D^{25}$: $-20,4^0$ ($c=1$ in Dimethylformamid).

C₆₄H₁₀₈N₁₂O₁₇ (1317,6)

Ber. C	58,36	H	8,27	N	12,76
Gef. C	58,5	H	8,3	N	12,6

H-Gly-Pro-Val-Gly-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH-(CH₂)₄-NH-Boc \times TosOH (VIII)

4,0 g (3,03 mMol) XX werden analog der Herstellung von XIV katalytisch hydriert. Das Reaktionsprodukt

wird aus 70proz. Methanol umkristallisiert. Ausb. 3,1 g (75,5% d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: $-23,0^0$ ($c=1$ in Dimethylformamid). Chromatographisch rein in System B u. C.

β -Ala-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Gly-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Lys-NH-(CH₂)₄-NH₂, α CH₃CO₂H, γ H₂O (IV)

1,65 g (1,1 mMol) V und 1,36 g (1 mMol) VIII werden analog der Herstellung von III miteinander umgesetzt. Aufarbeitung, Abspaltung der Schutzgruppen und Reinigung entsprechend der Vorschrift zur Herstellung von II. Ausb. 1,65 g IV als Acetat-Hydrat mit nichtstöchiometrischem Gehalt an Essigsäure und Wasser. $[\alpha]_D^{25}$: $-46,3^0 \pm 2^0$ ($c=0,5$ in 1proz. Essigsäure). Acetat: 3,8%, H₂O nach Fischer 4,4%.

Aminosäureanalyse:

Ser 0,84, Glu 0,98, Pro 0,98, Gly 3,00, Val 0,96, Met 0,94, Tyr 0,89, Phe 1,00, Lys 3,00, His 0,98, Arg 0,97

Chromatographisch rein (PC) in System D.

β -Ala-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-NH-(CH₂)₄-NH₂, α CH₃CO₂H, γ H₂O (XXI)

1,5 g (1 mMol) V und 0,45 g (2 mMol) NH₂-(CH₂)₄-NH-Boc, HCl^[3] werden analog der Herstellung von II miteinander umgesetzt, jedoch werden hier nur 0,128 ml (1 mMol) *N*-Äthylmorpholin zugegeben. Aufarbeitung, Abspaltung der Schutzgruppen und Reinigung entsprechend derselben Vorschrift. Ausb. 1,1 g XXI als Acetat-Hydrat mit nichtstöchiometrischem Gehalt an Essigsäure und Wasser. $[\alpha]_D^{25}$: $-29,4^0 \pm 2^0$ ($c=0,5$ in 1proz. Essigsäure). Acetat: 6,6%, H₂O nach Fischer 3,9%. Chromatographisch rein (PC) in System D.