

Synthese des Bombinins, 2¹⁾

Darstellung der Sequenz 6 – 19 des Bombinins

Klaus Friedel^{*)}, Armin Bauer und Manfred Rimpler

Institut für Klinische Biochemie und Physiologische Chemie
der Medizinischen Hochschule Hannover, Abteilung Medizinische Chemie,
Postfach 610180, D-3000 Hannover 61

Eingegangen am 24. Mai 1978

Die Synthese der Teilsequenz 6 – 11 (**15**) des Bombinins – ein Tetracosapeptid, das im Abwehrsekret der europäischen Unke (*Bombina variegata*) vorkommt – und ihre Verknüpfung mit der schon früher¹⁾ erhaltenen Teilsequenz 12 – 19 (**16**) zu dem geschützten Tetradecapeptid **19** (Teilsequenz 6 – 19) wird beschrieben.

Synthesis of Bombinin, 2¹⁾. – Preparation of the Sequence 6 – 19 of Bombinin

This paper reports the synthesis of the partial sequence 6 – 11 (**15**) of bombinin – a tetracosapeptide found in the defence mucus of the European toad *Bombina variegata* – and its linkage to the partial sequence 12 – 19, obtained on a previous occasion¹⁾, to form the protected tetradecapeptide **19** (partial sequence 6 – 19).

In der 1. Mitteilung¹⁾ haben wir über die Synthese der geschützten Teilsequenz 12 – 19 (**16**) des aus dem Abwehrsekret der europäischen Unke isolierten Tetracosapeptids Bombinin berichtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die sich daran anschließende geschützte Partialsequenz 6 – 11 (**15**) darzustellen und sie mit **16** zum geschützten Tetradecapeptid **19** zu verknüpfen.

Ser-Ala-Lys-Gly-Ala-Leu-Lys-Gly-Leu-Ala-Lys-Gly-Leu-Ala
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

19

Auch hier wurde, wie schon bei der Darstellung der Teilsequenz 12 – 19, auf konventionelle Weise in flüssig homogener Phase gearbeitet. Aus *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin (**1**) und L-Alanin-ethylester (**2**) läßt sich unter Verwendung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol^{2,3)} der geschützte Dipeptidester **3** erhalten, der über das Hydrazid **4** mit L-Leucin-ethylester (**5**) nach der Azid-Methode von Honzl und Rudinger^{4,5)} zum geschützten Tripeptidester **6** gekuppelt wird. Sowohl

^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

¹⁾ 1. Mitteilung: K. Friedel, G. Jonissek und M. Rimpler, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1187.

²⁾ W. König und R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970).

³⁾ W. König und R. Geiger, Chem. Ber. 106, 3626 (1973).

⁴⁾ J. Honzl und J. Rudinger, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 2333 (1961).

⁵⁾ E. Wünsch und A. Zwick, Chem. Ber. 97, 2497 (1964).

3 als auch **6** konnten als gut kristallisierende Produkte in ca. 85prozentiger Ausbeute gewonnen werden. Der Schritt zum geschützten Tetrapeptidester **9** erfolgte mit *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-tosyl-L-lysin (**7**) nach der Carbodiimid-Methode, während die Kette weiter mit *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin-*p*-nitrophenylester (**10**) zum geschützten Pentapeptidester **12** verlängert wurde. Beide Derivate **9** und **12** zeigen schon deutlich geringere Kristallisationsneigung als die kurzen Peptidderivate. Sie wurden in 82- bzw. 92prozentiger Ausbeute erhalten. Die Synthese der Teilsequenz **15** war dann nach Verknüpfung von *O*-Benzyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-serin (**13**) mit **14** ebenfalls nach der Carbodiimid-Methode abgeschlossen. Dieses Produkt fiel gelartig in 65prozentiger Ausbeute an.

Für die darauffolgende Kondensation der beiden Peptidfragmente mußte zunächst der geschützte Hexapeptidester **15** zur Carboxylkomponente **17** verseift werden, was mit Natronlauge in wäßrigem Dioxan erfolgte, während die Aminokomponente **18** aus dem geschützten Octapeptidester **16** durch Abspaltung des Benzyloxycarbonylrestes mit Bromwasserstoff in Eisessig freigesetzt wurde. Die Kondensation nach der Carbodiimid-Methode führte dann in 52prozentiger Ausbeute zum geschützten Tetradecapeptidester **19**.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für Leihgaben und die Unterstützung im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms „Synthese makromolekularer Naturstoffe mit biologischer Wirkung“ dankbar.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert, ihre Bestimmung erfolgte in offenen Kapillaren. – Das optische Drehungsvermögen wurde mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer gemessen. – Die Elementaranalysen wurden mit einem Elemental Analyzer, Modell 1106, der Fa. Erba ausgeführt. – Die Bestimmung der Aminosäuren erfolgte mit einem Aminosäureanalysator BC 201 der Fa. LKB nach 16stdg. Hydrolyse in 6 N HCl bei 110°C im Einschmelzrohr. Die Werte für Lysin sind unberücksichtigt geblieben, da die Tosylgruppe unter den Hydrolysebedingungen nicht ausreichend stabil ist. – Die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf DC-Mikrokarten SiF der Fa. Riedel-de Haën durchgeführt. Als Fließmittel dienten: A = Chloroform/Methanol (3:1), B = Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1), C = 2-Propanol/25proz. Ammoniak (5:1). Ausgewertet wurde direkt unter UV-Licht und nach Sichtbarmachung mit Iod und Ninhydrin. Soweit *R_F*-Werte angegeben sind, waren die Produkte dünnschichtchromatographisch einheitlich. – 1-Hydroxybenzotriazol lag als Hydrat vor. Es wurde vor Verwendung bei 110°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das verwendete *N*-Ethylmorpholin war 98prozentig.

Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe. – *Allgemeine Vorschrift:* 5–10 g (20 mmol) Peptidester werden in 25 ml Eisessig gelöst, mit 25 ml 7.2 N HBr in Eisessig versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung gießt man dann in 500 ml kalten absol. Ether. Das ausgefallene Hydrobromid wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und über NaOH i. Vak. getrocknet.

N-Benzyloxycarbonyl-glycyl-L-alanin-ethylester (**3**): 10.5 g (50 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin (**1**), 7.68 g (50 mmol) L-Alanin-ethylester-hydrochlorid (2 · HCl), 5.85 g (50 mmol) *N*-Ethylmorpholin und 7.6 g (55 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 50 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C im Eisbad gibt man unter Rühren eine Lösung aus 10.3 g (50 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml absol. Tetrahydrofuran hinzu und rührt 1 h bei 0°C und weiter über Nacht bei Raumtemp. Die Suspension wird abgekühlt, der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat

mit Toluol i. Vak. bis zum Öl eingengt. Das zurückgebliebene Öl löst man in 200 ml Dichlormethan und wäscht diese Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 2 N Citronensäure sowie Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen der Lösung zum Öl wird in 200 ml Essigester aufgenommen und mit Petrolether bis zur einsetzenden Trübung versetzt. Es kristallisieren 13.3 g (86%) **3** als feine Nadeln mit Schmp. 67–68°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.0^\circ$ (1proz. in Ethanol), $R_{\text{F}} = 0.67$ (A), $R_{\text{F}} = 0.71$ (B), $R_{\text{F}} = 0.67$ (C). – Aminosäureanalyse: Gly 1.00, Ala 1.02.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (308.3) Ber. C 58.43 H 6.54 N 9.09 Gef. C 58.32 H 6.59 N 9.12

N-Benzyloxycarbonyl-glycyl-L-alanin-hydrazid (**4**): 9.25 g (40 mmol) **3** löst man in 30 ml absol. Ethanol und gibt unter Rühren 9.0 g (160 mmol) destilliertes Hydrazin-hydrat hinzu. Nach 24 stdg. Stehen bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Ether verrührt und i. Vak. filtriert. Der Rückstand wird mit Ether gewaschen, in 800 ml Essigester gelöst und mit Petrolether bis zur einsetzenden Trübung versetzt. Es kristallisieren 10.8 g (92%) **4** mit Schmp. 145°C (Lit.⁶): 133°C), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.9^\circ$ (2proz. in Ethanol), $R_{\text{F}} = 0.63$ (A), $R_{\text{F}} = 0.49$ (B), $R_{\text{F}} = 0.49$ (C). – Aminosäureanalyse: Gly 1.00, Ala 1.01.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (294.3) Ber. C 53.05 H 6.16 N 19.04 Gef. C 53.18 H 6.27 N 19.13

N-Benzyloxycarbonyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester (**6**): 8.83 g (30 mmol) **4** werden in 25 ml absol. Dimethylformamid gelöst, 45.0 ml 2 N HCl in absol. Tetrahydrofuran zugefügt und auf –15°C abgekühlt. Unter heftigem Rühren und Beibehalten der tiefen Temp. setzt man der Lösung zunächst 3.3 g (30 mmol) 95proz. *tert*-Butylnitrit, nach 30 min 14.1 g (120 mmol) *N*-Ethylmorpholin und 5.87 g (30 mmol) L-Leucin-ethylester-hydrochlorid (**5** · HCl) zu und rührt noch 1 h. Nach langsamer Steigerung der Temp. während 20 h auf 5°C wird das Lösungsmittel i. Vak. azeotrop mit Toluol abdestilliert, das zurückgebliebene Öl in 300 ml Essigester aufgenommen, mit 2 N Citronensäure, gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Essigesterlösung wird auf 100 ml eingengt und mit Petrolether bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf **6** als farblose Kristalle ausfällt. Umkristallisiert wird aus Ethanol/Wasser; Ausb. 10.75 g (85%), Schmp. 109°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.9^\circ$ (1proz. in Ethanol), $R_{\text{F}} = 0.71$ (A), $R_{\text{F}} = 0.63$ (B), $R_{\text{F}} = 0.67$ (C). – Aminosäureanalyse: Gly 1.00, Ala 1.00, Leu 1.02.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (421.5) Ber. C 59.84 H 7.41 N 9.97 Gef. C 59.66 H 7.51 N 9.85

Glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester-hydrobromid (**8** · HBr): Die Abspaltung der Benzoylcarbonylgruppe von **6** erfolgt wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben. Eingesetzt werden 9.69 g (23 mmol) **6**; Ausb. 8.22 g (97%) **8** · HBr mit Schmp. 63–65°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.7^\circ$ (1proz. in Ethanol), $R_{\text{F}} = 0.41$ (A), $R_{\text{F}} = 0.48$ (B), $R_{\text{F}} = 0.52$ (C).

N^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-tosyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester (**9**): 9.12 g (21 mmol) *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-tosyl-L-lysin⁷) (**7**) und 2.65 g (23 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 20 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden 4.3 g (21 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 10 ml absol. Tetrahydrofuran, hinzugefügt und je 1 h bei 0°C und Raumtemp. gerührt. Den gebildeten Dicyclohexylharnstoff saugt man ab und wäscht ihn mit Tetrahydrofuran. Zum Filtrat gibt man eine Lösung von 7.73 g (21 mmol) **8** · HBr in 10 ml absol. Dimethylformamid und 2.5 g (21 mmol) *N*-Ethylmorpholin. Das Reaktionsgemisch bleibt 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Dann wird der größte Teil des Lösungsmittels i. Vak. mit Toluol abdestilliert und das zurückgebliebene Öl zwischen 300 ml Essigester und 100 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wäscht man mit NaHCO_3 -Lösung, 2 N Citronensäure sowie Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen der Lösung versetzt

⁶) *N. Izumija* und *M. Muraoka*, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2391 (1969).

⁷) *R. Roeske*, *F. H. C. Stewart*, *R. J. Stedman* und *V. Du Vigneaud*, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5883 (1956).

man mit Petrolether bis zur einsetzenden Trübung und läßt auskristallisieren; Ausb. 12.12 g (82%). Nach Umkristallisation aus Essigester/Petrolether Schmp. 108°C, $[\alpha]_D^{20} = -25.5^\circ$ (1 proz. in Ethanol), $R_F = 0.70$ (A), $R_F = 0.71$ (B), $R_F = 0.66$ (C). – Aminosäurenanalyse: Gly 1.00, Ala 1.02, Leu 1.11, Lys vorhanden.

$C_{34}H_{49}N_5O_9S$ (703.9) Ber. C 58.02 H 7.02 N 9.95 S 4.56
Gef. C 58.25 H 7.10 N 9.88 S 4.54

N^ε-Tosyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester-hydrobromid (11 · HBr): Die Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe von **9** erfolgt wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben. Eingesetzt werden 11.26 g (16 mmol) **9**; Ausb. 9.89 g (95%) **11 · HBr** mit Schmp. 81–83°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$ (1 proz. in Ethanol), $R_F = 0.43$ (A), $R_F = 0.51$ (B), $R_F = 0.58$ (C).

N-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-N^ε-tosyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester (12): 9.11 g (14 mmol) **11 · HBr** werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung 2.5 g (21 mmol) *N*-Ethylmorpholin zugefügt. Nach 1 stdg. Rühren bei 0°C saugt man vom Hydrobromid der Base ab. Das Filtrat wird i. Vak. zur Entfernung überschüssiger Base bis zum Öl eingengt, das darauf in 25 ml Dimethylformamid gelöst wird. Zu der Lösung gibt man 4.82 g (14 mmol) Benzyloxycarbonyl-L-alanin-*p*-nitrophenylester (**10**) gelöst in 15 ml Dimethylformamid und läßt 3 Tage bei 35°C stehen. Der Reaktionsansatz wird dann mit dem dreifachen Volumen Wasser versetzt und das ausgefallene Öl in 200 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wäscht man mit 2 *N* Citronensäure, gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. auf etwa 50 ml ein und versetzt mit Petrolether in der Wärme bis zur beginnenden Trübung. Das ausgefallene Öl erstarrt beim Rühren. Die feste Substanz suspendiert man in Ether und saugt ab. Man löst in Essigester und versetzt mit Petrolether bis zur einsetzenden Trübung. Es fällt ein gelartiges Produkt aus. Ausb. 9.98 g (92%); Schmp. 153°C, $[\alpha]_D^{20} = -37.2^\circ$ (1 proz. in Ethanol), $R_F = 0.75$ (A), $R_F = 0.76$ (B), $R_F = 0.63$ (C). – Aminosäurenanalyse: Gly 1.00, Ala 2.00, Leu 1.05, Lys vorhanden.

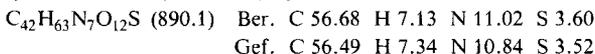
$C_{37}H_{54}N_6O_{10}S$ (774.9) Ber. C 57.35 H 7.02 N 10.84 S 4.14
Gef. C 57.12 H 7.08 N 10.77 S 4.00

L-Alanyl-N^ε-tosyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester-hydrobromid (14 · HBr): Die Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe von **12** erfolgt wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben. Eingesetzt werden 9.30 g (12 mmol) **12**; Ausb. 8.05 g (93%) **14 · HBr** mit Schmp. 60–65°C, $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$ (1 proz. in Ethanol), $R_F = 0.39$ (A), $R_F = 0.48$ (B), $R_F = 0.59$ (C).

O-Benzyl-N-tert-butyloxycarbonyl-L-seryl-L-alanyl-N^ε-tosyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-leucin-ethylester (15): 2.95 g (10 mmol) *O*-Benzyl-*N*-tert-butyloxycarbonyl-L-serin (**13**) und 1.5 g (11 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 10 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wird eine Lösung von 2.06 g (10 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml absol. Tetrahydrofuran hinzugefügt und je 1 h bei 0°C und Raumtemp. gerührt. Vom gebildeten Dicyclohexylharnstoff filtriert man ab. Zum Filtrat gibt man eine Lösung von 7.22 g (10 mmol) **14 · HBr** in 10 ml absol. Dimethylformamid und 1.13 g (10 mmol) *N*-Ethylmorpholin. Das Reaktionsgemisch läßt man 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Dann wird der größte Teil des Lösungsmittels i. Vak. mit Toluol abdestilliert und das zurückgebliebene Öl zwischen 200 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wäscht man mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung, 2 *N* Citronensäure sowie Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen der Lösung auf 50 ml wird mit Petrolether ausgefällt. Das gelartige Produkt fällt man aus Essigester/Petrolether um. Ausb. 5.97 g (65%); Schmp. 157–159°C, $[\alpha]_D^{20} = -24.2^\circ$ (1 proz. in Ethanol), $R_F = 0.79$ (A), $R_F = 0.81$ (B), $R_F = 0.80$ (C). – Aminosäurenanalyse: Gly 1.00, Ala 1.90, Leu 1.01, Ser 0.83, Lys vorhanden.

$C_{44}H_{67}N_7O_{12}S$ (918.1) Ber. C 57.56 H 7.36 N 10.68 S 3.49
Gef. C 57.88 H 7.31 N 10.64 S 3.54

O-Benzyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*L*-seryl-*L*-alanyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-alanyl-*L*-leucin (17): 2.75 g (3 mmol) **15** werden in 20 ml 50proz. wäßrigem Dioxan suspendiert, mit 3 ml 1 N NaOH versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird filtriert und das Filtrat sofort mit 1 N HCl auf pH 2 angesäuert. Der Rückstand wird erneut in der gleichen Weise behandelt. Die aus den angesäuerten Filtraten anfangs ölig ausfallende Peptidsäure **17** erstarrt bald. Nach Isolierung wird sie aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 2.30 g (86%); Schmp. 98–99°C, $[\alpha]_D^{20} = -23.3^\circ$ (1proz. in Ethanol), $R_F = 0.50$ (A), $R_F = 0.73$ (B), $R_F = 0.55$ (C). – Aminosäurenanalyse: Ser 0.84, Gly 1.00, Ala 2.07, Leu 1.05, Lys vorhanden.



N^ε-Tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanin-ethylesterhydrobromid (**18** · HBr): Die Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe von *N*^ε-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-tosyl-*N*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanin-ethylester¹⁾ (**16**) erfolgt wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben. Eingesetzt werden 7.36 g (6 mmol) **16**; Ausb. 6.48 g (92%) **18** · HBr mit Schmp. 144–146°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$ (1proz. in Ethanol), $R_F = 0.16$ (A), $R_F = 0.32$ (B), $R_F = 0.47$ (C).

O-Benzyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-*L*-seryl-*L*-alanyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-alanyl-*L*-leucyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanyl-*N*^ε-tosyl-*L*-lysyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-alanin-ethylester (**19**): 4.45 g (5 mmol) **17** und 0.75 g (5.5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol werden in 25 ml absol. Dimethylformamid gelöst und dann auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man eine Lösung von 1.03 g (5 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml absol. Tetrahydrofuran und rührt je 1 h bei 0°C und bei Raumtemp. Nachdem vom gebildeten Dicyclohexylharnstoff abfiltriert worden ist, vereinigt man das Filtrat mit einer Lösung von 5.87 g (5 mmol) **18** · HBr in 10 ml absol. Dimethylformamid, der man unter Kühlung 0.6 g (5 mmol) *N*-Ethylmorpholin zugefügt hat. Das Reaktionsgemisch läßt man 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. mit Toluol azeotrop weitestgehend entfernt, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 2 N Citronensäure sowie Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung versetzt man mit Petrolether bis zur beginnenden Trübung. Das gebildete farblose, zur Gelbfärbung neigende **19** läßt sich aus Tetrahydrofuran/Wasser umkristallisieren. Ausb. 5.11 g (52%); Schmp. 198–199°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -13.7^\circ$ (1proz. in Dimethylformamid), $R_F = 0.74$ (A), $R_F = 0.76$ (B), $R_F = 0.73$ (C). – Aminosäurenanalyse: Gly 3.00, Ala 3.96, Leu 3.50, Ser 0.50, Lys vorhanden.

