

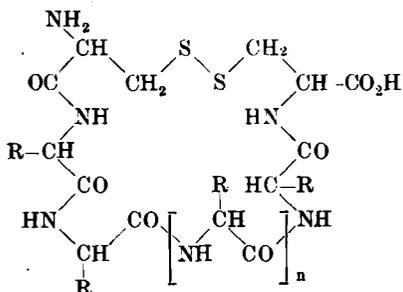
# 111. Willy Lautsch und Hans-Jürgen Kraege: Über hochgliedrige, cyclische Peptid-Disulfide, I. Mittel.: Synthese des Cysteinyl-tetraglycyl-cystein-disulfids und der Vorstufe zur Synthese des Cysteinyl-pentaglycyl-cystein-disulfids

[Aus dem Institut für organische Chemie der Freien Universität, Berlin-Dahlem]  
(Eingegangen am 26. November 1955)

Die Synthese des Cysteinyl-tetraglycyl-L-cystein-disulfids und des zum Aufbau des 23gliedrigen cyclischen Disulfids benötigten *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-L-cysteinyl-pentaglycyl-*S*-benzyl-L-cystein-benzylesters werden beschrieben.

Unsere Arbeiten über makromolekulare, mit Wirkungsgruppen ausgestatteten Verbindungen führten zu Ergebnissen<sup>1, 2)</sup>, die nur mit einer energieleitenden Eigenschaft der Polypeptidketten in Einklang zu bringen sind und zur Konstruktion eines Aufbauschemas aus Polypeptidkette – Einschlußbereich – Wirkungsgruppe.

Da cyclische Sulfide oder Disulfide – als vermutliche Einschlußbereiche – eine fortlaufende Konstruktion einer Elektronenfortleitung zur Wirkungsgruppe gestatten<sup>2)</sup>, wandten wir uns zunächst der Synthese cyclischer Disulfide vom Typ ( $n = 1-4$ ,  $R = H$ ) zu:



Im folgenden berichten wir über die Synthese des Cysteinyl-tetraglycyl-cysteins und dessen Disulfids<sup>3)</sup>, sowie über Vorstufen zur Synthese des Cysteinyl-pentaglycyl-cysteins.

Inzwischen erhielten wir Kenntnis von einem Kurzreferat von H. N. Rydon<sup>4)</sup>, der über eine Synthese des gleichen cyclischen Disulfids, jedoch ohne experimentelle Angaben, berichtet.

<sup>1)</sup> W. Lautsch und Mitarbb., *Naturwissenschaften* **38**, 208, 260, 478 [1951]; W. Lautsch, W. Broser, W. Biedermann u. H. Gnichtel, *Angew. Chem.* **66**, 123 [1954]; Zusammenfassung in W. Lautsch und Mitarbb., *Kolloid-Z.* **188**, 129 [1954]; W. Lautsch, H. Gnichtel, I. Gnichtel u. E. Höfling, *Kolloid-Z.* **141**, 132 [1955]; W. Broser u. W. Lautsch, *Naturwissenschaften* **42**, 513 [1955].

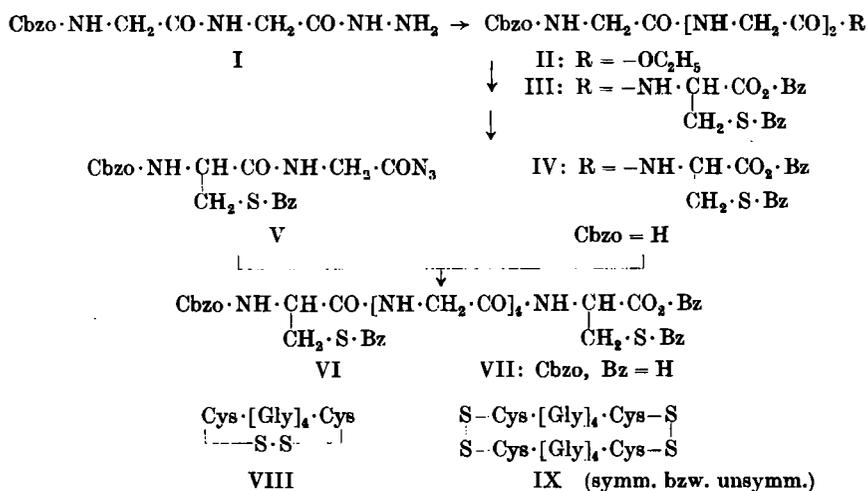
<sup>2)</sup> W. Lautsch und Mitarbb., *Kolloid-Z.*, im Druck.

<sup>3)</sup> Vorgetragen am 4. 7. 1955 vor der Gesellschaft Deutscher Chemiker und dem Wissenschaftlichen Colloquium in Münster; ferner auf dem 14. Internationalen Kongreß für Reine und Angewandte Chemie am 22. 7. 1955 in Zürich, sowie am 12. 9. 1955 auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in München.

<sup>4)</sup> H. N. Rydon, *Chem. Soc. Symposium, Peptide Chemistry*, *Nature* [London] **175**, 1115 [1955].

## I. Synthese des Cysteinyl-tetraglycyl-cysteins

Das erstmals von H. Rinke<sup>5)</sup> beschriebene *N*-Carbobenzoxy-glycylglycinhydrazid (I) wurde nach der Azidmethode von M. Bergmann und L. Zervas<sup>6)</sup> unter Einbeziehung der methodischen Verbesserungen von B. F. Erlanger und E. Brand<sup>7)</sup> in das entsprechende Azid umgewandelt, mit Glycin-äthylester zum *N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-äthylester kondensiert, letzterer in analoger Weise in das Azid verwandelt und mit dem *S*-Benzyl-L-cystein-benzylester zur Verbindung III gekuppelt. Der durch selektive Abspaltung der Carbobenzoxy-Gruppe nach C. R. Harington und T. H. Mead<sup>8)</sup> mit Phosphoniumjodid und anschließender Umwandlung des Hydrojodids in die freie Base mit Triäthylamin erhältliche Triglycyl-*S*-benzyl-L-cystein-benzylester (IV) wurde mit dem *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-L-cysteinyl-glycinazid (V), welches wir aus dem erstmalig von B. Hegedüs<sup>9)</sup> hergestellten *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-L-cysteinylglycin-äthylester über das Hydrazid erhielten, zur Verbindung VI kondensiert. Durch Abspaltung aller *S*- und *O*-Benzylgruppen sowie der Carbobenzoxy-Gruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak nach R. H. Sifferd und V. du Vigneaud<sup>10)</sup> erhielten wir das als Quecksilbermercaptid isolierte Cysteinyl-tetraglycyl-cystein (VII), welches nach Zerlegung des Mercaptids mit H<sub>2</sub>S, durch Luft- bzw. Sauerstoff-Oxydation in wäßriger Lösung bei  $p_H$  5–6 ebenfalls nach V. du Vigneaud und Mitarbb.<sup>11)</sup> in sehr



stark verdünnter Lösung ( $2 \cdot 10^{-4}$  Mol/l) in das cyclische Disulfid (VIII) bzw. in das Tetrasulfid (IX) verwandelt wurde. Es bleibt zunächst offen, ob der von uns isolierten, papierchromatographisch nahezu einheitlichen Verbindung ( $[\alpha]_D^{25} : -67^\circ$ ) die Konstitution VIII oder IX zukommt. Wir hoffen, demnächst

<sup>5)</sup> Dissertat. Leipzig 1934.    <sup>6)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. **73**, 3508 [1951].

<sup>8)</sup> Biochem. J. **29**, 1602 [1935].

<sup>9)</sup> Helv. chim. Acta **31**, 737 [1948].

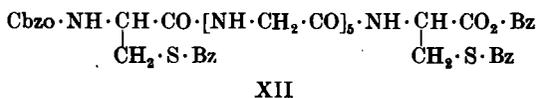
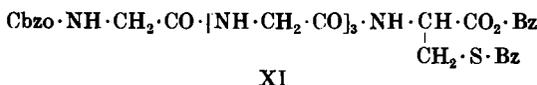
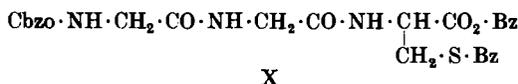
<sup>10)</sup> J. biol. Chemistry **108**, 753 [1935].

<sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 4879 [1953].

im Rahmen einer weiteren Mitteilung über die Synthese der höheren cyclischen Sulfide eine Entscheidung durch Anwendung des Craigschen Verfahrens der multiplikativen Verteilung<sup>12)</sup> herbeizuführen.

## II. Synthese des *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyl-pentaglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylesters

Zur Synthese des Heptapeptids wurde das Azid von I mit *S*-Benzyl-*L*-cystein-benzylester zum *N*-Carbobenzoxy-diglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (X) gekuppelt. Der durch selektive Abspaltung der *N*-Carbobenzoxy-



Gruppe mit Phosphoniumjodid und anschließender Behandlung mit Triäthylamin erhältliche Diglycyl-*S*-benzyl-cystein-benzylester wurde durch Umsetzung mit dem Azid von I in den *N*-Carbobenzoxy-tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (XI) umgewandelt, welcher durch erneute selektive Abspaltung der Carbobenzoxy-Gruppe mit Phosphoniumjodid und anschließender Behandlung mit Triäthylamin in den Tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester verwandelt wurde. Letzterer lieferte durch Kondensation mit dem Azid (V) den *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyl-pentaglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (XII).

Mit der Umwandlung dieses Heptapeptids in das cyclische Disulfid des *L*-Cysteinyl-pentaglycyl-*L*-cysteins sind wir z. Zt. beschäftigt.

### Beschreibung der Versuche

#### I. Synthese des Cysteinyl-tetraglycyl-cysteins

*N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-äthylester (II): Dieses und die folgenden Peptide wurden von Hrn. H.-J. Kraege hergestellt<sup>13)</sup>. Die bereits von anderen Autoren beschriebene Verbindung erhielten wir nach der Azidmethode, wie folgt:

In eine auf  $-5^\circ$  gekühlte Lösung von 10 g *N*-Carbobenzoxy-glycylglycin-hydrazid (I) ( $\sim 0.035$  Molen) in einer Mischung von 75 ccm Eisessig, 38 ccm 5*n* HCl und 300 ccm Wasser wurde in einer Portion konz. Natriumnitrit-Lösung (enthaltend 3 g NaNO<sub>2</sub>) gegeben. Der entstehende milchige Sirup wurde im Scheidetrichter mit insgesamt 750 ccm Essigester durchgeschüttelt, wobei das Azid in die organische Phase ging. Der Essigester-Auszug wurde nacheinander mehrmals mit Wasser, gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die Reaktionslösung wurde immer mit Eis kalt gehalten.

<sup>12)</sup> L. C. Craig, J. biol. Chemistry 155, 519 [1944]; Fortschr. chem. Forsch. 1, 292, 302, 312 [1949/50]; L. C. Craig u. O. Post, Analytic. Chem. 21, 500 [1949].

<sup>13)</sup> Auszug aus der Dissertat., Freie Universität Berlin, 1956.

Nach 1stdg. Trocknen über geglühtem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde die Azidlösung in eine Lösung von 6 g frisch bereitetem Glycin-äthylester ( $\sim 0.058$  Mole) in 15 ccm absol. Äther filtriert. Es trat sofort eine flockige Abscheidung von *N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-äthylester auf. Nach 20stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Ausb. 70% d. Theorie. Schmp. 165.5 bis 166.5° (Lit.<sup>14</sup>): 165.5–166°; 166–167°.

*N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-hydrazid: 3.5 g II ( $\sim 0.01$  Mole) wurden in 50 ccm absol. Alkohol unter Rückfluß gelöst. Anschließend wurden 1 ccm Hydrazinhydrat ( $\sim 0.02$  Mole) zugesetzt. Während des weiteren 1stdg. Erhitzens schied sich *N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-hydrazid ab. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausb. 78% d. Theorie. Mehrmalige Umkristallisation aus Alkohol/Wasser ergab Blättchen vom Schmp. 216 bis 217°. Schwer löslich in vielen organischen Lösungsmitteln (Lit.<sup>15</sup>).

$(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_5)$  (337.3) Ber. C 49.83 H 5.68 N 20.77 Gef. C 50.05 H 5.78 N 21.25

*N*-Carbobenzoxy-triglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (III): In eine auf  $-5^\circ$  gekühlte Lösung von 3.3 g *N*-Carbobenzoxy-diglycylglycin-hydrazid ( $\sim 0.01$  Mole) in einer Mischung von 500 ccm Wasser, 130 ccm Eisessig und 80 ccm 5*n*HCl wurde in einem Zuge die Lösung von 1.05 g  $\text{NaNO}_2$  gegeben. Die durch Azidbildung stark eingetrübte Lösung wurde mit insgesamt 1000 ccm Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester-Auszug wurde unter Eiskühlung nacheinander mehrmals mit Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und 1 Side. über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Dann wurde die Azidlösung zu einigen ccm einer trocknen äther. Lösung von *S*-Benzyl-*L*-cystein-benzylester (hergestellt aus 5.4 g des Hydrochlorids (0.016 Mole)) hinzugefügt. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde nacheinander mehrmals mit 0.5*n*HCl, Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wieder mit Wasser im Scheidetrichter gewaschen, nach kurzem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  mit dem doppelten Volumen Petroläther gefällt und abgesaugt. Ausb. 60% d. Theorie. Mehrmalige Umkristallisation aus Alkohol oder Aceton lieferte Nadeln vom Schmp. 150–151°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-18^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1.0$ ; Dioxan). Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich.

$(\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_4\text{S})$  (606.7) Ber. C 61.36 H 5.65 N 9.24 S 5.29  
Gef. C 60.80 H 5.65 N 9.50 S 5.25

Hydrojodid des Triglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylesters (IV): 3 g III wurden in 50 ccm Eisessig in der Hitze auf dem Wasserbad in einem Zweihalskolben (für die Zu- und Ableitung des Wasserstoffs) gelöst. Nach Verdrängung der Luft durch  $\text{H}_2$  wurden nach und nach insgesamt 2 g pulverisiertes  $\text{PH}_4\text{J}$  eingetragen und 2.5 Stdn. bei langsamem Durchleiten von trockenem  $\text{H}_2$  auf 45–50° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (ersichtlich am Aufhören der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung) wurde vom überschüss.  $\text{PH}_4\text{J}$  abdekantiert und die Lösung i. Vak. auf dem Wasserbad unter Vorschalten eines Trockenturmes zum Sirup eingengt. Nach Hinzufügen von 60 ccm absol. Äther erstarrte der Sirup zu einer schwach braun gefärbten Masse, welche mehrmals aus absol. Alkohol/absol. Äther umkristallisiert wurde. Ausb. 70% d. Theorie. Farblose Nadeln vom Schmp. 164–167°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $\sim -14.7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$ ; absol. Alkohol). Bei Feuchtigkeitszutritt bzw. längerem Stehenlassen trat Gelbfärbung auf. Leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol und unlöslich in Äther und Petroläther.

$(\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HJ})$  (600.5) Ber. J 21.14 Gef. J 20.80

*N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyl-tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (VI): Die Lösung von 1.25 g (0.003 Molen) *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinylglycin-hydrazid (s. u.) in 15 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 10 ccm *n* HCl auf  $-5^\circ$  gekühlt und mit 300 mg  $\text{NaNO}_2$  in wenig Wasser versetzt. Nach 3 Min. wurde das Azid mit 70 ccm Wasser gefällt und im Scheidetrichter in insgesamt 200 ccm Essigester

<sup>14</sup>) G. W. Anderson, A. D. Welcher u. R. W. Young, J. Amer. chem. Soc. **73**, 501 [1951]; O. Süss, Liebigs Ann. Chem. **572**, 96 [1951].

<sup>15</sup>) K. Hofmann, A. Lindenmann, M. Z. Magee u. N. H. Khan, J. Amer. chem. Soc. **74**, 470 [1952].

aufgenommen; die Lösung wurde mehrmals nacheinander mit Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dann wieder mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  kurz getrocknet und in eine alkohol. Lösung von IV (hergestellt aus 1800 mg Triglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester-hydrojodid und Triäthylamin einfiltriert. Nach 48stdg. Stehenlassen im Eisschrank wurde vom entstandenen Niederschlag abgesaugt und die organische Phase nacheinander mehrmals mit Wasser, *n* HCl, Wasser, gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wieder mit Wasser ausgeschüttelt. Der Niederschlag wurde auf der Nutsche in gleicher Weise behandelt. Nach kurzem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Peptid aus der Essig-esterlösung mit dem doppelten Vol. Petroläther gefällt. Ausb. insgesamt 75% d. Theorie. Mehrmaliges Umkristallisieren der vereinigten Niederschläge aus Alkohol bzw. Eisessig lieferte Nadeln mit Schmp. 204–206°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-30.5 \pm 2^\circ$  (*c* = 1; Eisessig). Löslich in Eisessig, Alkohol und Dioxan, schwer in Wasser. Nach dem Papierchromatogramm war die Substanz einheitlich.

$\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{N}_6\text{S}_2$  (857.0) Ber. C 60.26 H 5.65 N 9.81 S 7.48  
Gef. C 60.10 H 5.78 N 9.55 S 7.77

*L*-Cysteinyl-tetraglycyl-*L*-cystein und dessen cyclisches Disulfid (VIII) bzw. Tetrasulfid (IX): Die Lösung von 1 g VI in 100 ccm flüssigem Ammoniak wurde in einem Dreihalskolben (in den Schläffen KOH-Rohr, K.P.G.-Rührer und Rückflußkühler) unter starkem Rühren solange mit metallischem Natrium in kleinen Portionen versetzt, bis die entstehende blaue Farbe einige Zeit erhalten blieb. Zur Entfärbung wurde dann etwas  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zugesetzt und anschließend das Lösungsmittel ( $\text{NH}_3$ ) im Vak.-Exsiccator über Schwefelsäure abgedunstet. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in 100 ccm sauerstoffarmem Wasser wurde mit etwas  $n/10$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis  $p_{\text{H}}$  5 angesäuert und durch Zusatz eines Überschusses von Hopkinscher Lösung das freie Hexapeptid VII als Mercaptid gefällt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt und mit dest. Wasser sorgfältig salzfrei gewaschen. Dann wurde das Mercaptid in bidest. Wasser suspendiert und ein schneller Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet. Nach 1 Stde. wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und der durch HgS-Bildung schwarz gefärbte Niederschlag erneut in Wasser suspendiert und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach der Filtration (u. U. entstandenes kolloidales HgS wurde durch Zentrifugieren entfernt) wurden Filtrate und Washwässer vereinigt, auf 5000 ccm mit bidest. Wasser verdünnt und der Schwefelwasserstoff durch mehrstündiges Durchleiten eines starken Stickstoffstroms ausgetrieben. Anschließend wurde solange Luft bzw. Sauerstoff durch die Reaktionslösung geblasen, bis die Nitroprussidprobe auf freie SH-Gruppen völlig negativ verlief. Dann wurde i. Vak. auf dem Wasserbad bis auf 10 ccm eingeeengt. Falls die Lösung zu stark schwefel-sauer wurde, fällte man vorher mit verd. Bariumhydroxyd-Lösung. Das cyclische Peptid wurde anschließend durch Alkohol zunächst als Öl gefällt, welches, nach Abgießen der Mutterlauge, im Vak.-Exsiccator nach mehreren Tagen zu einem glitzernden weißen Pulver zerfiel, das sich über 130° zersetzte.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-67^\circ \pm 2^\circ$  in *n*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (*c* = 0.5). Schwer löslich in vielen organischen Lösungsmitteln, sehr leicht löslich in Wasser. Aus dem mit Ninhydrin entwickelten Papierchromatogramm war zu ersehen, daß das erhaltene Produkt außer der Hauptfraktion nur noch eine geringe Menge einer zweiten Peptidfraktion (~5%) enthielt. Die Probe mit Nitroprussidnatrium auf freie SH-Gruppen war negativ.

## II. Synthese des Heptapeptids

*N*-Carbobenzoxy-diglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (X): Wie bei der Darst. von II beschrieben, wurde aus 10 g des Hydrazids I die Lösung des entspr. Azids bereitet und diese in eine Lösung von *S*-Benzyl-*L*-cystein-benzylester (hergestellt aus 12.5 g (~0.0375 Molen) *S*-Benzyl-*L*-cystein-benzylester-hydrochlorid und Triäthylamin) in Äther filtriert. Nach 20stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde nacheinander mehrmals mit 0.5*n* HCl, Wasser, gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wieder mit Wasser im Scheidetrichter gewaschen und nach kurzem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  mit dem doppelten Vol. Petroläther gefällt und abgesaugt. Ausb. 77% d. Theorie. Mehr-

<sup>16)</sup> Dargestellt von H.-J. Neubauer, Auszug aus der Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, 1955.

malige Umkristallisation aus Alkohol/Wasser lieferte Stäbchen vom Schmp. 115.5–116.5°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-32.3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1.07$ ; absol. Alkohol).

$C_{25}H_{31}O_6N_3S$  (549.6) Ber. C 63.37 H 5.69 N 7.64 S 5.83  
Gef. C 63.55 H 5.72 N 7.25 S 5.73

Diglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester-hydrojodid: Wie bei der Darst. des Hydrojodids von IV beschrieben, wurden 1.2 g X in 40 ccm Eisessig mit 1 g  $PH_4J$  3 Stdn. erhitzt. Der wie dort erhaltene Sirup wurde mit 30 ccm absol. Äther digeriert. Ausb. 68% d. Theorie. Kristalle vom Schmp. 139–140° aus absol. Alkohol/absol. Äther.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-40.3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.78$ ; absol. Alkohol). Bei Feuchtigkeitszutritt bzw. längerem Stehenlassen trat Gelbfärbung auf.

$C_{21}H_{25}O_4N_3S \cdot HJ$  (543.4) Ber. J 23.35 Gef. J 22.95

*N*-Carbobenzoxyl-tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (XI): Die aus 1 g I wie beschrieben dargestellte Azidlösung wurde in eine Lösung von Diglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (hergestellt aus 1.8 g seines Hydrojodids und Triäthylamin) in Dioxan filtriert. Nach 40stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurde entstandener Niederschlag nacheinander mehrmals mit Alkohol, Wasser,  $nHCl$ , Wasser, gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und wieder mit Wasser digeriert und abgesaugt. Ausb. 67% d. Theorie. Mehrmalige Umkristallisation aus wäbr. Alkohol bzw. wäbr. Aceton ergab Nadelbüschel vom Schmp. 217–218.5°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-24.5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1.03$ ; Eisessig).

$C_{33}H_{37}O_8N_5S$  (663.7) Ber. C 59.71 H 5.62 N 10.55 S 4.83  
Gef. C 60.05 H 5.52 N 10.67 S 4.95

Tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester-hydrojodid: Wie bei der Darst. des Hydrojodids von IV beschrieben, wurden 3 g XI in 150 ccm Eisessig mit 2 g  $PH_4J$  4 Stdn. erhitzt. Kristalle vom Schmp. 166–168° (mehrmals aus absol. Alkohol umkristallisiert).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $\sim -24.2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.82$ ; Eisessig).

$C_{25}H_{31}O_6N_3S \cdot HJ$  (657.5) Ber. J 19.30 Gef. J 19.50

*N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteiny-pentaglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (XII): Die Darstellung aus 1.25 g (0.003 Mole) *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyglycin-hydrazid (s. u.) und der alkoholischen Lösung von Tetraglycyl-*S*-benzyl-*L*-cystein-benzylester (2 g (0.003 Molen) Hydrojodid und Triäthylamin) erfolgte wie bei VI beschrieben. Nach 48stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und nacheinander mehrmals mit Alkohol, Wasser,  $0.5nHCl$ , Wasser, gesätt.  $NaHCO_3$ -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Schmp. 224–226° (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-27.2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1.14$ ; Eisessig). Ausb. 70% d. Theorie.

$C_{45}H_{51}O_{10}N_7S_2$  (914.0) Ber. C 59.13 H 5.62 N 10.73 S 7.02  
Gef. C 59.25 H 5.55 N 10.86 S 7.20

*N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyglycin-hydrazid<sup>16</sup>): 8.6 g *N*-Carbobenzoxy-*S*-benzyl-*L*-cysteinyglycin-äthylester ( $\sim 0.02$  Mole) wurden in ca. 150 ccm absol. Alkohol unter schwachem Erwärmen gelöst und die abgekühlte Lösung mit 2.5 ccm Hydrazinhydrat versetzt. Im Laufe von 2 bis 3 Tagen fiel das Hydrazid im Eisschrank aus. Es wurde zweimal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Reinausb. 5 g (58% d. Th.); Schmp. 142°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-38.4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0.94$ , in absol. Alkohol). Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich.

$C_{20}H_{24}O_4N_4S$  (416.5) Ber. C 57.67 H 5.81 N 13.45 Gef. C 58.0 H 5.79 N 13.25