

ERICH WÜNSCH, GERT FRIES und ANTON ZWICK¹⁾Beiträge zur Peptidsynthese, V²⁾**Darstellung und peptidsynthetische Verwendung
von *O*-Benzyl-L-tyrosin**

Aus dem Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, München
(Eingegangen am 27. Januar 1958)

Herrn Professor Dr. W. Graßmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Darstellung von *O*-Benzyl-L-tyrosin gelingt leicht durch direkte Benzilylierung des L-Tyrosin-Kupfer-Komplexes. Die *O*-Maskierung ist mittels katalytisch erregten Wasserstoffs bzw. Natriums in flüssigem Ammoniak glatt reversibel. Die Synthese von Glycyl-L-tyrosin, L-Tyrosyl-glycin, L-Leucyl-L-tyrosin und L-Cystinyl-bis-L-tyrosin unter Verwendung von *O*-Benzyl-L-tyrosin-methylester-hydrochlorid bzw. *N*-Carbobenzoxy-*O*-benzyl-L-tyrosin wird beschrieben.

Peptide der physiologisch sehr wichtigen Aminosäure Tyrosin sind mehrfach beschrieben worden. Die Synthese von Dipeptiden der Formel X-Tyrosin gelingt auch bei ungeschützter phenolischer Hydroxylgruppe mit Hilfe der Säurechlorid³⁻⁵⁾, -azid⁶⁾ bzw. der „gemischten“ Anhydridmethode^{7,8)}. Darüber hinaus ist der Einsatz von *N*-Acyl-tyrosin zur Darstellung von Tyrosin-X-Peptiden unter Anwendung des Säureazid-^{6,9,10)} oder Pyrophosphitverfahrens^{11,12)} geglückt.

Trotzdem hat man schon frühzeitig *O*-maskierte Tyrosinderivate zur Synthese herangezogen, so *O*-Acetyl-^{7,13)} *O*-Benzoyl-¹⁰⁾ und *O*-Carbobenzoxy-tyrosin¹⁴⁾. Unter diesen Bedingungen sind beim Einsatz des Tyrosins als „Kopfpartner“ in Anwendung der Fischerschen Säurechlorid- und der Goldschmidtschen Isocyanatmethode jegliche Nebenreaktionen an der Phenolgruppierung ausgeschlossen. *O*-Ace-

1) G. FRIES, Diplomarbeit, Univ. München 1955; A. ZWICK, Diplomarbeit, Univ. München 1956.

2) IV. Mitteil.: W. GRASSMANN, E. WÜNSCH, P. DEUFEL und A. ZWICK, Chem. Ber. **91**, 538 [1958], vorstehend.

3) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 850 [1908].

4) E. ABDERHALDEN, R. ABDERHALDEN, H. WEIDEL, E. BAERTICH und W. MORNEWEG, Fermentforschung **16**, 98 [1938].

5) E. ABDERHALDEN und H. NIENBURG, Fermentforschung **13**, 573 [1933].

6) R. FISCHER und R. R. WHETSTONE, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5076 [1954].

7) M. BERGMANN, L. ZERVAS, L. SALZMANN und H. SCHLEICH, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **224**, 17 [1934].

8) J. R. VAUGHAN jr. und R. L. OSATO, J. Amer. chem. Soc. **74**, 676 [1952].

9) M. BERGMANN und J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry **118**, 405 [1937].

10) C. R. HARRINGTON und R. V. PITT RIVERS, Biochem. J. **38**, 417 [1944].

11) G. W. ANDERSON, J. BLODINGER und A. D. WELCHER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5309 [1952].

12) V. DU VIGNEAUD, C. RESSLER, J. M. SWAN, C. W. ROBERTS und P. G. KATSOYANNIS, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3115 [1954].

13) A. E. BARKDOLL und W. F. ROSS, J. Amer. chem. Soc. **66**, 951 [1944].

14) E. ABDERHALDEN und A. BAHN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **219**, 72 [1933].

tyl-tyrosin hat ferner J. L. BAILEY¹⁵⁾ das Ausgangsmaterial für ein stabiles *N*-Carbonsäureanhydrid geliefert, das seinerseits weitere einwandfreie Umsetzungen ermöglichte¹⁶⁾.

Ein *O*-maskiertes Tyrosin ist für die Anwendung der Phosphorazomethode gleichfalls erforderlich. Für ein geeignetes Derivat hielten wir den *O*-Benzyläther, da in diesem Falle eine selektive Maskierung der dritten funktionellen Gruppe neben der Amino- und Carboxylgruppe möglich wäre¹⁷⁾. Die Verwendung dieser Schutzgruppe für die Synthese von Serin-peptiden ist in der vorausgehenden Mitteil. beschrieben²⁾.

Zur Darstellung von Alkyl-phenyl-äthern ist der allgemeine Weg, ausgehend von Alkylhalogenid und Natriumphenolat, bekannt. Für den Fall des Tyrosins mußte jedoch gleichzeitig die Amino- bzw. Carboxylgruppe blockiert werden. BARNES und Mitarbb.¹⁹⁾ berichten über eine Benzylierung von *N*-Acetyl-3,5-dijod-tyrosin-äthylester nach dieser Methode; doch gelang eine Darstellung des freien Aminosäurebenzyläthers wegen der schweren Abspaltbarkeit des *N*-Acetylrestes nicht. Brauchbar wäre allenfalls die Heranziehung des Carbobenzoxy-Derivates.

Als einfachste, sehr leicht reversible Maskierung der Amino- und Carboxylgruppe bieten sich die Kupferkomplexe der Aminosäuren an. In der Folge können dann Umsetzungen an der dritten funktionellen Gruppe vorgenommen werden. So berichtete erstmals A. C. KURTZ über die Synthese von Citrullin²⁰⁾ bzw. *N*^ε-Benzoyl-lysin²¹⁾ aus Ornithin- und Lysin-Kupfer. Später haben von dieser Methode auch TURBA und Mitarbb.^{22, 23)}, A. NEUBERGER und F. SANGER²⁴⁾, C. M. STEVENS und R. WATANABE²⁵⁾ sowie BRAND und Mitarbb.²⁶⁾ bei der Darstellung von ω-Derivaten des Lysins und Ornithins Gebrauch gemacht.

Die Übertragung dieser Methode zur direkten Benzylierung des Tyrosins war in der Tat erfolgreich²⁷⁾. Der schwerlösliche Tyrosin-Kupfer-Komplex löste sich glatt in wäßr. Methanol in Gegenwart von einem Äquiv. Natronlauge. Das gebildete Phenolat-ion reagierte unter Schütteln oder kräftigem Rühren bei 25–30° rasch mit Benzylbromid. Das Fortschreiten der Reaktion war am Ausfallen des sehr schwer löslichen *O*-Benzyl-tyrosin-Kupfers zu erkennen. Freies, chromatographisch reines *O*-Benzyl-L-tyrosin konnte durch Behandeln des in Wasser suspendierten Komplexes mit Schwefelwasserstoff, nachfolgendes Ausziehen mit verd. Natronlauge und Ansäuern des Filtrats oder schneller und mit besserer Ausbeute durch Verreiben des Komplexes

15) J. chem. Soc. [London] 1950, 3461.

16) Vgl. auch E. KATCHALSKI und M. SELA, J. Amer. chem. Soc. 75, 5284 [1953].

17) Neuerdings haben auch R. SCHWYZER und Mitarb.¹⁸⁾ über eine weitere selektiv spaltbare *O*-Maskierung des Tyrosins, die „Tetrahydropyranyl-äther“-Gruppierung, berichtet.

18) B. ISELIN und R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta 39, 57 [1956].

19) J. H. BARNES, J. ELKS, F. F. STEPHENS und J. G. WALLER, J. chem. Soc. [London] 1953, 764.

20) J. biol. Chemistry 122, 477 [1938]. 21) J. biol. Chemistry 140, 705 [1941].

22) F. TURBA, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 283, 19 [1948].

23) F. TURBA und K. SCHUSTER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 283, 27 [1948].

24) Biochem. J. 37, 515 [1943]. 25) J. Amer. chem. Soc. 72, 725 [1950].

26) B. F. ERLANGER, H. SACHS und E. BRAND, J. Amer. chem. Soc. 76, 1806 [1954].

27) Vgl. dazu auch das analoge Verfahren von B. G. OVERELL und V. PETROV²⁸⁾ zur Darstellung von *O*-Carbobenzoxy-L-tyrosin.

28) J. chem. Soc. [London] 1955, 232.

29) S. SIMMONDS, E. L. TATUM und J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry 169, 91 [1947].

mit verd. Salzsäure, Abnutschen des Rückstandes (das *O*-Benzyl-tyrosin-hydrochlorid ist in Wasser schwer löslich) und Behandeln mit verd. Ammoniak erhalten werden. Aus verd. Essigsäure ließ sich der Benzyläther in prächtigen Kristallen gewinnen.

Tab. 1. Derivate des L-Tyrosins

| Derivat | $[\alpha]_D^{20}$: $x^\circ \pm 0.5$ ($c = 2$) | Schmp. |
|------------------------------------|---|--------------|
| H-L-Tyr-OH (Ausgangsmaterial) | -10.5 *) | |
| H-L-Tyr-OH (aus H-OBz-Tyr-OH) | -10.3 *) | |
| H-OBz-L-Tyr-OH | -9.9 **) | 223° (Zers.) |
| H-L-Tyr-OMe·HCl (aus H-L-Tyr-OH) | +12.9 ***) | 190° |
| H-L-Tyr-OMe·HCl (aus H-OBz-Tyr-OH) | +12.9 ***) | 190° |
| H-OBz-L-Tyr-OBz·HCl | +11.5 ***) | 181° |

*) in *n* HCl **) in 80-proz. Essigsäure ***) in Methanol

Die Veresterung des *O*-Benzyl-tyrosins mit *n* methanol. HCl bei Raumtemperatur sowie die *N*-Carbobenzoxylierung nach BERGMANN-ZERVAS bot keine Schwierigkeiten. Damit hatten wir die beiden für eine eindeutige Synthese von Tyrosin-peptiden nach der Phosphorazomethode erforderlichen Derivate zur Hand. Es gelang, mit deren Hilfe die Peptide Tyrosyl-glycin, Glycyl-tyrosin, Leucyl-tyrosin und Cystinyl-bis-tyrosin in chromatographisch und optisch reiner Form herzustellen.

Tab. 2. Peptide des L-Tyrosins

| Peptid | $[\alpha]_D^{20}$: $x^\circ \pm 1$ ($c = 1$) | |
|---------------------------------|---|----------|
| | Gef. | Lit. |
| H-L-Tyr-Gly-OH | +69.0 *) | +65.929) |
| H-Gly-L-Tyr-OH | +43.5 *) | +43.729) |
| H-L-Leu-L-Tyr-OH | +22.6 **) | +10.530) |
| H-L-Cys-(L-Tyr-OH) ₂ | -50.6 ***) | +50.810) |

*) in Wasser + 1 Äquiv. HCl **) in Wasser ***) in *n* HCl

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE³¹⁾

1. *O*-Benzyl-L-tyrosin: a) 62.4 g *L*-Tyrosin-Kupfer-Komplex wurden in 570 ccm Wasser + 1860 ccm Methanol suspendiert und durch Zugabe von 98.1 ccm 3*n* NaOH gelöst. Nach Zufügen von 35 ccm Benzylbromid wurde das Gemisch durch kurzes Schütteln in homogene Lösung gebracht. Nach 3stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur und anschließendem 2stdg. Aufbewahren bei 35° Badtemperatur (p_H 7), wurde abgekühlt und der ausgefallene Kupferkomplex abgesaugt. Nach Waschen mit Methanol/Wasser (1:3.5) wurde bei 60° zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. 57 g (63 % d. Th.). 40.4 g des erhaltenen Kupferkomplexes wurden fein gepulvert in Wasser aufgeschlämmt und mit überschüss. Schwefelwasserstoff behandelt. Zur Entfernung des Schwefelwasserstoffs wurde das Reaktionsgemisch aufgeköcht, abgekühlt und mit 120 ccm *n* NaOH verrührt. Das erhaltene Filtrat wurde unter Rühren in wenig überschüss. *n* HCl eingetragen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über KOH weiße, käsige Substanz. Ausb. 31 g (82 % d. Th.). Schmp. 223° (Zers.) nach Sintern bei 210°.

$C_{16}H_{17}NO_3$ (271.3) Ber. C 70.83 H 6.32 N 5.16 Gef. C 71.08 H 6.37 N 5.34

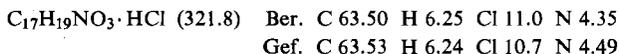
30) E. ABDERHALDEN und A. HIRSZOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2840 [1908].

31) Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium A. BERNHARDT, Mülheim (Ruhr), durchgeführt.

b) 72.4 g *L*-Tyrosin wurden in 200 ccm 2*n* NaOH gelöst, eine wäbr. Lösung von 49.9 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ zugefügt und auf dem Wasserbad einige Zeit erwärmt. Nach dem Abkühlen brachte man den ausgeschiedenen Kupferkomplex durch Zugabe von 1500 ccm Methanol und 200 ccm 2*n* NaOH in Lösung. Nun wurden 50 ccm *Benzylbromid* auf einmal zugefügt und das Gemisch bei 25° 1 Stde. geschüttelt. Das ausgefallene *O*-Benzyl-tyrosin-Kupfer wird, wie oben beschrieben, isoliert. Ausb. 88–96 g.

Der erhaltene Kupferkomplex wird durch mehrmaliges Verreiben mit *n* HCl zerstört, abgesaugt, mit Wasser, verd. Ammoniak und schließlich Aceton/Äther sorgfältig gewaschen. Nach Umkristallisieren aus 80-proz. Essigsäure farb. Kristalle. Ausb. 66–72 g (60–65 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $-9.9 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; 80-proz. Essigsäure).

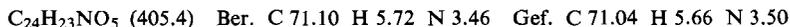
2. *O*-Benzyl-*L*-tyrosin-methylester-hydrochlorid: 10 g *O*-Benzyl-tyrosin wurden mit 250 ccm *n* methanol. HCl bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen und anschließend i. Vak. eingedampft. Die Operation wurde 2mal wiederholt; der Rückstand kristallisierte aus Methanol/Äther in Nadeln. Schmp. 181°. Ausb. 11 g (93 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+11.5^\circ$ ($c = 4$; Methanol).



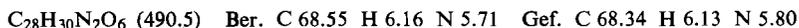
3. *L*-Tyrosin-methylester-hydrochlorid: a) 2 g *L*-Tyrosin wurden in 20 ccm Methanol suspendiert und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Beim Abkühlen des Gemisches mit Eis/Kochsalz-Mischung fiel das Esterhydrochlorid in Nadeln aus. Schmp. 190° (aus Methanol/Äther). Ausb. 2.1 g; $[\alpha]_D^{20}$: $+12.9 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; Methanol).

b) 3.22 g *O*-Benzyl-tyrosin-methylester-hydrochlorid wurden, in 50 ccm absol. Methanol gelöst, in Gegenwart von Palladiumschwarz hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Methanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 190° (Lit.³²⁾: 190°). Ausb. 2.1 g; $[\alpha]_D^{20}$: $+12.9 \pm 0.5^\circ$ ($c = 2$; Methanol).

4. *N*-Carbobenzoxy-*O*-benzyl-*L*-tyrosin: 10 g *O*-Benzyl-tyrosin, in 400 ccm Wasser + 12.4 ccm 3*n* NaOH gelöst, wurden mit 6.5 g *Carbobenzoxy-chlorid* und 12.4 ccm 3*n* NaOH innerhalb 45 Min. wie üblich acyliert. Nach Ansäuern mit 40 ccm *n* HCl wurde der erhaltene Niederschlag in Essigester aufgenommen. Die gewaschene, filtrierte und über Natriumsulfat getrocknete Esterphase hinterließ nach Eindampfen i. Vak. ein Öl, das nach einiger Zeit erstarrte. Feine Nadeln aus Essigester/Petroläther. Schmp. 116.5°. Ausb. 12.4 g (82 % d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+11.5 \pm 2^\circ$ ($c = 0.5$; Eisessig).



5. *N*-Carbobenzoxy-*O*-benzyl-*L*-tyrosyl-glycin-äthylester: Zu einer Phosphorazolösung aus 2.8 g *Glycinester-hydrochlorid* und 0.87 ccm Phosphor(III)-chlorid in 100 ccm Pyridin wurden 8.2 g *N*-Carbobenzoxy-*O*-benzyl-tyrosin gegeben und das Gemisch 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand zwischen Essigester und verd. Salzsäure verteilt. Die abgetrennte Esterphase hinterließ nach Waschen mit Wasser bzw. Hydrogencarbonatlösung und Trocknen über Natriumsulfat bei üblicher Aufarbeitung einen weißen Rückstand, der aus Essigester/Petroläther umkristallisiert wurde. Schmp. 137°. Ausb. 8.5 g (86 % d. Th.).



6. *N*-Carbobenzoxy-*O*-benzyl-*L*-tyrosyl-glycin: 6 g *Carbobenzoxy-peptidester* nach 5., gelöst in Dioxan/Wasser (5:1), wurden unter Rühren mit 12.6 ccm *n* NaOH innerhalb 3 Stdn. ver-

³²⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD und J.-P. WALLER, Helv. chim. Acta 38, 1491 [1955].

seift. Die Laugenzugabe erfolgte in Portionen von 0.2 ccm, wobei vor jeder Zugabe die Entfärbung des zugesetzten Indikators (Thymolphthalein) abgewartet wurde. Die Lösung wurde mit 12.6 ccm *n* HCl angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde nach Behandeln mit etwas Essigester aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 163.5°. Ausb. 5.25 g (93 % d. Th.).

$C_{26}H_{26}N_2O_6$ (462.5) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.70 H 5.60 N 6.32

7. *L-Tyrosyl-glycin*: 4.6 g *Carbobenzoxy-dipeptid* nach 6., gelöst in 200 ccm wäbr. Dioxan, wurden in Gegenwart von 0.5 ccm Eisessig und 0.5 g Palladiumschwarz mit *Wasserstoff* behandelt. Farbl. Nadeln nach Eindampfen der filtrierten Lösung i. Vak. und Umkristallisieren aus Wasser/Alkohol. $[\alpha]_D^{25}$: $+69.1 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; Wasser + 1 Äquiv. HCl). Ausb. 2.2 g (93 % d. Th.).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238.2) Ber. C 55.45 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.33 H 6.09 N 11.61

8. *Carbobenzoxy-glycyl-[O-benzyl-L-tyrosin]-methylester*: 4.5 g *Carbobenzoxy-glycin* wurden mit der Phosphorazolösung aus 6.44 g *O-Benzyl-tyrosin-methylester-hydrochlorid* und 0.87 ccm Phosphor(III)-chlorid in 150 ccm Pyridin, wie unter 5. beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Feine Nadeln aus Essigester/Petroläther. Schmp. 81°. Ausb. 8.8 g (89 % d.Th.).

$C_{27}H_{28}N_2O_6$ (476.5) Ber. C 68.05 H 5.92 N 5.88 Gef. C 67.94 H 5.96 N 5.96

9. *Carbobenzoxy-glycyl-[O-benzyl-L-tyrosin]*: 6 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* nach 8. wurden, wie unter 6. beschrieben, verseift und aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand ließ sich aus Essigester/Petroläther umkristallisieren. Schmp. 142°. Ausb. 5.5 g (94.5 % d. Th.).

$C_{26}H_{26}N_2O_6$ (462.5) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.47 H 5.62 N 5.90

10. *Glycyl-L-tyrosin*: 4.6 g *Carbobenzoxy-dipeptid* nach 9. wurden, wie unter 7. beschrieben, mit *Wasserstoff* behandelt. Nadeln aus Wasser/Alkohol. $[\alpha]_D^{25}$: $+43.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; Wasser + 1 Äquiv. HCl). Ausb. 2.2 g (93 % d. Th.).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238.2) Ber. C 55.45 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.17 H 6.07 N 11.84

11. *Carbobenzoxy-L-leucyl-[O-benzyl-L-tyrosin]-methylester*: Aus 6.6 g *Carbobenzoxy-leucin* und der Phosphorazolösung aus 8.5 g *O-Benzyl-tyrosin-methylester-hydrochlorid* + 1.08 ccm Phosphor(III)-chlorid in Pyridin. Nadeln aus Essigester/Petroläther. Schmp. 109°. Ausb. 11.6 g (87 % d. Th.).

$C_{31}H_{36}N_2O_6$ (532.6) Ber. C 69.90 H 6.76 N 5.26 Gef. C 70.10 H 6.86 N 5.20

12. *Carbobenzoxy-L-leucyl-[O-benzyl-L-tyrosin]*: 5.32 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* nach 11., gelöst in wäbr. Dioxan, wurden mit 10 ccm *n* NaOH innerhalb 30 Min. bei Raumtemp. verseift. Nach Zugabe der äquiv. Menge *n* HCl dampfte man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 200 ccm *n*/₂₀ NaOH behandelt. Aus dem Filtrat fiel beim Ansäuern das reine *Carbobenzoxy-dipeptid*; es wurde aus Essigester/Petroläther umgefällt. Schmp. 174°. Ausb. 4.15–4.65 g (80–90 % d. Th.).

$C_{30}H_{34}N_2O_6$ (518.6) Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40 Gef. C 69.37 H 6.82 N 5.48

13. *L-Leucyl-L-tyrosin*: 1.85 g *Carbobenzoxy-dipeptid* nach 12., gelöst in wäbr. Dioxan, wurden wie üblich mit *Wasserstoff* behandelt und aufgearbeitet. Nadeln aus Wasser/Alkohol. $[\alpha]_D^{25}$: $+22.6 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; Wasser). Ausb. 0.75 g (73 % d. Th.).

$C_{15}H_{22}N_2O_4$ (294.3) Ber. C 61.21 H 7.53 Gef. C 60.97 H 7.33

14. *N-Carbobenzoxy-S-benzyl-L-cysteinyl-[O-benzyl-L-tyrosin]-methylester*: Aus 17.4 g *N-Carbobenzoxy-S-benzyl-L-cystein* und der Phosphorazolösung aus 16.1 g *O-Benzyl-tyrosin*

methylester-hydrochlorid + 2.18 ccm Phosphor(III)-chlorid in Pyridin. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 150.5°. Ausb. 25 g (82 % d. Th.).

$C_{35}H_{36}N_2O_6S$ (612.7) Ber. C 68.60 H 5.92 N 4.57 Gef. C 68.20 H 6.18 N 4.57

15. *N-Carbobenzoxy-S-benzyl-L-cysteinyl-[O-benzyl-L-tyrosin]*: 12.25 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* nach 14., in wäßr. Dioxan gelöst, wurden mit 20 ccm *n* NaOH unter Rühren verseift. Nach dem Ansäuern mit *n* HCl wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand in viel warmem Essigester aufgenommen. Zur Reinigung wurde das *Carbobenzoxy-dipeptid* mit $KHCO_3$ -Lösung extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 170.5°. Ausb. 10.3 g (86 % d. Th.).

$C_{34}H_{34}N_2O_6S$ (598.7) Ber. C 68.21 H 5.72 N 4.68 Gef. C 68.10 H 5.86 N 4.82

16. *L-Cystinyl-bis-L-tyrosin*: In die Lösung von 2.7 g *Carbobenzoxy-dipeptid* nach 15. in 100 ccm flüssigem Ammoniak wurden unter Stickstoffatmosphäre und Rühren 370 mg Natrium in kleinen Stücken eingetragen. Überschüss. Natrium wurde nach 20 Min. mit Ammoniumsulfat zerstört und das Reaktionsgemisch nach der von HARRINGTON und PITT RIVERS¹⁰⁾ angegebenen Vorschrift aufgearbeitet; feine Nadeln aus Wasser/Alkohol. Schmp. 292° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $-50.6 \pm 1^\circ$ (*c* = 1; *n* HCl). Ausb. 1.3 g (51 % d. Th.).

$C_{24}H_{30}N_4O_8S_2$ (566.6) Ber. N 9.89 S 11.32 Gef. N 10.05 S 11.08

HANS BROCKMANN und HEINRICH EGGERS

Synthese des Proto-hypericins und Hypericins aus Emodin-anthron-(9)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 11. November 1957)

Aus Emodin-anthron-(9) wurde durch „verknüpfende Oxydation“ mit Sauerstoff Proto-hypericin und Hypericin dargestellt. Damit ist ein Syntheseweg gefunden, auf dem die beiden *Hypericum*-Farbstoffe wahrscheinlich auch in der Pflanze aufgebaut werden.

Für den roten, photodynamisch wirksamen *Hypericum*-Farbstoff Hypericin (III)¹⁾ sind bisher zwei Synthesen beschrieben worden:

1. Eine Totalsynthese²⁾, bei der man zunächst 1-Brom-emodin-trimethyläther (XIa) aufbaut, ihn nach ULLMANN zum Dianthrachinonyl-Derivat Ia kondensiert und dieses mit Kupfer-Mineralsäure zum Helianthron-Derivat IIa reduziert. Sauerstoff dehydriert IIa im Licht zum Hypericin-hexamethyläther (IIIa), der mit Kaliumjodid-Phosphorsäure zum Hypericin (III bzw. XXIII) entmethyliert wird.

¹⁾ H. BROCKMANN, E. H. v. FALKENHAUSEN, R. NEEFF, A. DORLARS und G. BUDDÉ, Chem. Ber. **84**, 865 [1951].

²⁾ H. BROCKMANN, F. KLUGE und H. MUXFELDT, Chem. Ber. **90**, 2302 [1957]; Naturwissenschaften **38**, 141 [1951]; **40**, 411 [1953].