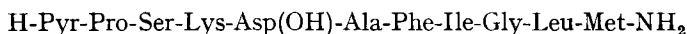


178. Synthèse d'analogues structuraux de l'élédoïsine.**1^{re} partie: Préparation des produits intermédiaires**

par Ed. Sandrin et R. A. Boissonnas

(27 V 63)

La structure de l'élédoïsine, un peptide isolé des glandes salivaires d'un mollusque et provoquant chez les mammifères, même à très faible dose, une vasodilatation et une baisse de tension^{1) 2)}, a été récemment élucidée¹⁾ et confirmée par synthèse³⁾.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

Elédoïsine

Dans le cadre de nos travaux sur les relations existant entre la structure des polypeptides et leurs activités biologiques⁴⁾, nous avons synthétisé une série d'analogues structuraux de l'élédoïsine, dans lesquels certains acides aminés de ce peptide ont été omis ou remplacés par d'autres.

Dans le présent travail, nous décrivons la préparation des principaux produits intermédiaires (table) qui nous ont permis d'effectuer ces synthèses. Les stades finals de celles-ci feront l'objet de prochaines publications⁵⁾.

Dans les cas où il n'y avait pas de risque de racémisation lors de la formation de la liaison peptidique^{6) 7)}, nous avons utilisé les méthodes au dicyclohexyl-carbo-diimide⁸⁾, à l'anhydride mixte alcoylcarbonique⁹⁾, à l'ester *p*-nitrophénylique¹⁰⁾ ou à l'ester trichloro-2,4,5-phénylique¹¹⁾. Cette dernière méthode a souvent fourni des rendements plus élevés.

¹⁾ V. ERSPAMER & A. ANASTASI, *Experientia* 18, 58 (1962).

²⁾ A. ANASTASI & V. ERSPAMER, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 19, 326 (1962); V. ERSPAMER & G. FALCONIERI ERSPAMER, *ibid.* 19, 337 (1962); F. SICUTERI, M. FANCIULLACI, G. FRANCHI & S. MICHELACCI, *Experientia* 19, 44 (1963).

³⁾ ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Experientia* 18, 59 (1962).

⁴⁾ Cf. R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, B. BERDE & H. KONZETT, *Experientia* 17, 377 (1961); ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, *ibid.* 17, 265 (1961); R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENAUD, J. PLESS & ED. SANDRIN, *Ann. New York Acad. Sci.* 104, 5 (1963).

⁵⁾ Cf. entre autres B. CAMERINO, G. DE CARO, R. A. BOISSONNAS, ED. SANDRIN & E. STÜRMER, *Experientia* 19 (1963), sous presse.

⁶⁾ N. B. NORTH & G. T. YOUNG, *Chemistry & Ind.* 1955, 1597; N. A. SMART, G. T. YOUNG & M. W. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* 1960, 3902.

⁷⁾ F. WEYGAND, A. PROX, L. SCHMIDHAMMER & W. KÖNIG, *Angew. Chem.* 75, 282 (1963).

⁸⁾ J. P. SHEEHAN & G. P. HESS, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1067 (1955).

⁹⁾ R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 34, 874 (1951); T. WIELAND & H. BERNHARD, *Liebigs Ann. Chem.* 572, 190 (1951); J. R. VAUGHAN & R. L. OSATO, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 3547, 5553 (1951); 74, 676 (1952).

¹⁰⁾ a) M. BODANSZKY, *Nature* 175, 685 (1955); b) M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5688 (1959).

¹¹⁾ J. PLESS, 5^e Symposium sur les peptides, Oxford, 3-7 sept. 1962, Pergamon Press (sous presse); J. PLESS & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 46, 1609 (1963).

Pour pouvoir effectuer sans difficulté la synthèse de peptides contenant de la méthionine, nous avons employé les groupes *t*-butyloxycarbonyl-, cyclopentylloxycarbonyl- et triphénylméthyl-, de préférence au groupe benzyloxycarbonyl-, pour la protection des groupes amino¹²⁾. Alors que le groupe *t*-butyloxycarbonyl-¹³⁾ 14) a déjà été utilisé auparavant pour la synthèse de peptides contenant de la méthionine³⁾ 15) 16), le groupe cyclopentylloxycarbonyl-¹³⁾ n'avait fait encore l'objet d'aucune application pratique. Il s'est révélé utilisable, tant en position α des acides aminés qu'en position ϵ de la lysine. Sa scission par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique s'effectue cependant nettement plus lentement que celle du groupe benzyloxycarbonyl-, dans les mêmes positions.

Par suite du fort empêchement stérique du groupe triphénylméthyl-¹²⁾, nous avons borné son emploi à la préparation de glycy-peptides et de séryl-peptides. Il est intéressant de constater néanmoins que le N-trityl-L-séryl-N ϵ -CBO-L-lysinate de méthyle (II-30) a pu facilement être préparé par réaction de la N-trityl-L-sérine avec le N ϵ -CBO-L-lysinate de méthyle en présence de dicyclohexyl-carbodiimide¹⁷⁾, alors que les essais de synthèse à partir du N-trityl-L-sérinate de trichloro-2,4,5-phényle (I-34) sont restés sans résultat.

Lors de la préparation du N-phtalyl-L-méthioninamide, nous avons remarqué que l'ammoniac en excès, même en milieu anhydre, transforme l'anhydride mixte alcoylcarbonique⁷⁾ de la N-phtalyl-L-méthionine en N-(*o*-aminocarbonyl-benzoyl)-L-méthioninamide (I-23).

*Produits intermédiaires dont la préparation est décrite dans ce travail*¹⁸⁾

Dérivés d'acides α -aminés

CCP-Ala-OH(I-1)	CTB-Glu(OBz)-ONP(I-12)	H-Met-NH ₂ (I-24)
CCP-Ala-ONP(I-2)	CTB-Gly-ONP(I-13)	H-Met(O)-NH ₂ (I-25)
CCP-Ala-OCP(I-3)	CTB-Gly-OCP(I-14)	CCP-Phe-OH(I-26)
CTB-Ala-ONP(I-4)	CTB-(CTB)Lys-OH(I-15)	CCP-Phe-ONP(I-27)
CTB-Ala-OCP(I-5)	CTB-(CTB)Lys-ONP(I-16)	CCP-Phe-OCP(I-28)
CBO-Ala-OCP(I-6)	CBO-(CTB)Lys-ONP(I-17)	CTB-Phe-ONP(I-29)
CTB-Asp(NH ₂)-OH(I-7)	CBO-(CCP)Lys-OH(I-18)	CTB-Phe-OCP(I-30)
CTB-Asp(NH ₂)-ONP(I-8)	CBO-(CCP)Lys-ONP(I-19)	Bz-Pyr-ONP(I-31)
CTB-Asp(NH ₂)-OCP(I-9)	CBO-(CCP)Lys-NHNH-CTB(I-20)	Bz-Pyr-OCP(I-32)
CTB-Asp(OBz)-OH(I-10)	H-(CCP)Lys-NHNH-CTB(I-21)	Bz-Pyr-NHNH ₂ (I-33)
CBO-Asp(OBz)-OCP(I-11)	Pht-Met-NH ₂ (I-22)	Tri-Ser-OCP(I-34)

¹²⁾ Cf. R. A. BOISSONNAS dans «Advances in organic Chemistry», Vol. 3. Interscience, New York et Londres 1963.

¹³⁾ F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. 79, 4686 (1957).

¹⁴⁾ a) L. A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. 79, 4427 (1957); b) G. W. ANDERSON & A. C. MCGREGOR *ibid.* 79, 6180 (1957).

¹⁵⁾ ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, Helv. 41, 1852 (1958).

¹⁶⁾ R. SCHWYZER et coll., Helv. 42, 1702 (1959); 44, 1136 (1961).

¹⁷⁾ Cf. ST. GUTTMANN, Helv. 45, 2622 (1962).

¹⁸⁾ *Abréviations*: CCP- = cyclopentylloxycarbonyl-; CTB- = *t*-butyloxycarbonyl-; CBO- = benzyloxycarbonyl-; Pht- = phtalyl-; Tri- = triphénylméthyl-; Bz- = benzyl-; -But- = - α -aminobutyryl-; -Ile- = -isoleucyl-; -Met(O)- = -sulfoxyméthionyl-; -Nle- = -norleucyl-; -Nva- = -norvalyl-; -Pyr- = -pyroglutamyl-; -OCP = trichloro-2,4,5-phénoxy-; -ONP = *p*-nitrophénoxy-; -OBzN = *p*-nitrobenzyloxy-.

Le (N-CBO-L-séryl-N^ε-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (II-28) fournit un exemple intéressant de protection sélective de trois fonctions aminées diverses par trois groupes protecteurs différents du type uréthane.

Dipeptides

CTB-Ala-Phe-OMe(II-1)	Tri-Gly-Leu-OMe(II-13)	H-Pyr-Pro-OH(II-25)
CTB-Ala-Phe-NHNH ₂ (II-2)	Tri-Gly-Leu-OH(II-14)	CTB-Ser-(CTB)Lys-OMe(II-26)
CBO-Ala-Phe-OMe(II-3)	Tri-Gly-Leu-NHNH ₂ (II-15)	CTB-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (II-27)
CBO-Ala-Phe-NHNH ₂ (II-4)	CBO-(CTB)Lys-But-OMe(II-16)	CBO-Ser-(CCP)Lys-NHNH-CTB(II-28)
H-Ala-Phe-OMe-HBr(II-5)	CBO-Phe-Ile-OMe(II-17)	CBO-Ser-(CTB)Lys-OMe(II-29)
CBO-Asp(NH ₂)-(CTB)Lys-OMe(II-6)	CTB-Pro-Ser-OMe(II-19)	Tri-Ser-(CBO)Lys-OMe(II-30)
CBO-Glu(NH ₂)-Pro-OH(II-7)	CTB-Pro-Ser-NHNH ₂ (II-20)	H-Ser-(CCP)Lys-NHNH-CTB(II-31)
CTB-Glu(OBz)-Pro-OH(II-8)	Bz-Pyr-(CTB)Lys-OMe(II-21)	H-Ser-(CTB)Lys-OMe(II-32)
CTB-Gly-Leu-OMe(II-9)	Bz-Pyr-(CTB)Lys-NHNH ₂ (II-22)	H-Ser-(CBO)Lys-OMe(II-33)
CTB-Gly-Leu-NHNH ₂ (II-10)	Bz-Pyr-Pro-OH(II-23)	CBO-Ser-Nle-OMe(II-34)
CBO-Gly-Leu-OBzN(II-11)	CBO-Pyr-Pro-OH(II-24)	CBO-Ser-Nva-OMe(II-35)
CBO-Gly-Leu-NH ₂ (II-12)		

Tripeptides

CTB-Ala-Phe-Ala-OMe(III-1)	CTB-Gly-Leu-Met-NH ₂ (III-18)
CTB-Ala-Phe-Ala-NHNH ₂ (III-2)	Tri-Gly-Leu-Met-OMe(III-19)
CTB-Ala-Phe-Ile-NHNH ₂ (III-3)	Tri-Gly-Leu-Met-NH ₂ (III-20)
CBO-Ala-Phe-Ile-OMe(III-4)	Tri-Gly-Leu-Met-OH(III-21)
CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-OMe(III-5)	H-Gly-Leu-Met-NH ₂ (III-22)
CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (III-6)	H-Gly-Leu-Met-OH(III-23)
CTB-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe(III-7)	Tri-Gly-Leu-Met(O)-OMe(III-24)
CTB-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-NHNH ₂ (III-8)	Tri-Gly-Leu-Met(O)-NH ₂ (III-25)
CBO-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe(III-9)	H-Gly-Leu-Met(O)-NH ₂ (III-26)
CBO-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-NHNH ₂ (III-10)	Tri-Gly-Leu-Nle-OMe(III-27)
H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-OMe(III-11)	Tri-Gly-Leu-Nle-NH ₂ (III-28)
CBO-Asp(OBz)-Ala-Phe-OMe(III-12)	H-Gly-Leu-Nle-NH ₂ (III-29)
H-Asp(OH)-Ala-Phe-OMe(III-13)	Tri-Gly-Leu-Nva-OMe(III-30)
CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-OMe(III-14)	Tri-Gly-Leu-Nva-NH ₂ (III-31)
Tri-Gly-Leu-But-OMe(III-15)	H-Gly-Leu-Nva-NH ₂ (III-32)
Tri-Gly-Leu-But-NH ₂ (III-16)	CBO-Ile-Gly-Leu-OBzN(III-33)
H-Gly-Leu-But-NH ₂ (III-17)	CBO-Ile-Gly-Leu-OMe(III-34)
CBO-Ile-Gly-Leu-NH ₂ (III-35)	Bz-Pyr-Pro-(CBO)Lys-OMe(III-42)
CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-OMe(III-36)	Bz-Pyr-Pro-Lys-OMe(III-43)
CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (III-37)	Bz-Pyr-Pro-Ser-OMe(III-44)
CTB-Pro-Ser-Nle-OMe(III-38)	Bz-Pyr-Pro-Ser-NHNH ₂ (III-45)
CTB-Pro-Ser-Nle-NHNH ₂ (III-39)	Bz-Pyr-Ser-(CTB)Lys-OMe(III-46)
CTB-Pro-Ser-Nva-OMe(III-40)	Bz-Pyr-Ser-(CTB)Lys-NHNH ₂ (III-47)
CTB-Pro-Ser-Nva-NHNH ₂ (III-41)	CBO-Pyr-Ser-(CBO)Lys-OMe(III-48)

Partie expérimentale¹⁹⁾

Les séchages au vide ont été effectués sous 10⁻² à 10⁻³ Torr (16 h à 40° pour les analyses). Les évaporations au vide ont été conduites dans l'évaporateur rotatif de CRAIG²⁰⁾.

Les points de fusion ont été pris sur un banc chauffant et sont corrigés (précision ± 2°).

¹⁹⁾ Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr. W. SCHÖNIGER).

²⁰⁾ L. C. CRAIG, J. C. GREGORY & W. HAUSMANN, *Analyt. Chemistry* 22, 1462 (1950).

Les électrophorèses sur papier ont été effectuées dans l'appareil à électrophorèse sous haute tension de WIELAND & PFLEIDERER²¹); au pH 1,9 (E_{1,9}) dans le mélange acide formique/acide acétique/eau (10:10:75); au pH 5,8 (E_{5,8}) dans le mélange pyridine/acide acétique/eau (9:1:90). E_{1,9} = 0,8 His indique qu'à pH 1,9 la substance migre 0,8 fois la distance que migre l'histidine. L'exposant ^o indique que le produit est examiné tel quel; l'exposant ^a indique un traitement préalable de 40 min à 20° par une solution de HBr 3N dans l'acide acétique glacial suivi d'évaporation au vide; l'exposant ^c indique un traitement préalable de 15 min à 100° par l'acide acétique aqueux à 50%, l'exposant ^d un traitement préalable de 1 h à 20° par l'acide trifluoroacétique et l'exposant ^h une hydrogénation préalable en présence d'un catalyseur au palladium.

Les réactifs utilisés pour la révélation des phérogrammes ont été décrits précédemment²²).

I. Dérivés d'acides aminés

N-CCP-L-Alanine (I-1). On dissout 8,91 g (0,10 mole) de L-alanine dans un mélange de 240 ml d'eau et 100 ml de NaOH 1N refroidi à 0°, ajoute en 30 min, simultanément et sous forte agitation, 13 ml (0,1 mole) de chloroformiate de cyclopentyle et 100 ml de NaOH 1N et agite encore 30 min. Après extraction à l'éther, on acidifie la solution aqueuse à pH 2 par HCl 4N, extrait par du chlorure de méthylène, lave la solution organique par NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide et obtient une huile qui cristallise lentement. On recristallise par dissolution dans 100 ml d'éther, addition d'éther de pétrole jusqu'à début de trouble, garde la solution 3 jours à -20°, essore le produit cristallisé, sèche et obtient 16,8 g (83,5%) de N-CCP-L-alanine de F. 100–101°. $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

C ₉ H ₁₅ O ₄ N	Calc.	C 53,7	H 7,5	O 31,9	N 7,0%
(201,2)	Tr.	„ 53,7	„ 7,7	„ 31,8	„ 6,9%

N-CCP-L-Alaninate de *p*-nitrophényle (I-2). On dissout 4,02 g (20 mmoles) de N-CCP-L-alanine (I-1) dans 50 ml d'acétate d'éthyle contenant 3,35 g (24 mmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit à 0°, ajoute 4,25 g (20,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1/2 h à 0°, puis 4 h à température ordinaire. On filtre de la dicyclohexylurée, éloigne le solvant au vide et cristallise 2 fois de l'alcool à 80% chaud. On obtient ainsi 4,5 g (70%) de N-CCP-L-alaninate de *p*-nitrophényle de F. 100°. $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

C ₁₅ H ₁₈ O ₆ N ₂	Calc.	C 55,9	H 5,6	O 29,8	N 8,7%
(322,3)	Tr.	„ 56,1	„ 5,8	„ 29,5	„ 8,4%

N-CCP-L-Alaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-3). A partir de N-CCP-L-alanine (I-1) et de trichloro-2,4,5-phénol, selon le procédé employé pour le N-CCP-L-alaninate de *p*-nitrophényle (I-2), on obtient le N-CCP-L-alaninate de trichloro-2,4,5-phényle (F. 114°) avec un rendement de 85%. $[\alpha]_D^{25} = -38,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-33^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

C ₁₅ H ₁₆ O ₄ NCl ₃	Calc.	C 47,3	H 4,2	O 16,8	N 3,7	Cl 27,9%
(380,7)	Tr.	„ 47,4	„ 4,4	„ 16,6	„ 3,5	„ 27,4%

N-CTB-L-Alaninate de *p*-nitrophényle (I-4). On prépare cette substance à partir de N-CTB-L-alanine^{14b}) et de *p*-nitrophénol, selon le procédé décrit pour I-2. Le produit se déposant sous forme huileuse de sa solution dans l'alcool à 50%, on le recristallise par addition d'éther de pétrole à sa solution dans un petit volume d'éther. On isole ainsi, avec un rendement de 30%, le N-CTB-L-alaninate de *p*-nitrophényle de F. 83°, très soluble dans l'éther. $[\alpha]_D^{25} = -57,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-52,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-63,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

C ₁₄ H ₁₈ O ₆ N ₂	Calc.	C 54,2	H 5,9	O 31,0	N 9,0%
(310,3)	Tr.	„ 54,1	„ 6,0	„ 31,2	„ 9,0%

N-CTB-L-Alaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-5). On dissout 2,46 g (13 mmoles) de N-CTB-L-alanine^{14b}) dans 30 ml d'acétate d'éthyle refroidi à 0°, ajoute 2,68 g (13,5 mmoles) de trichloro-2,4,5-phénol et 2,8 g (13,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide. On garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,7 g) et éloigne le solvant au vide. Par reprise du résidu huileux

²¹) TH. WIELAND & G. PFLEIDERER, Angew. Chem. 67, 257 (1955).

²²) R. A. BOISSONNAS & R. L. HUGUENIN, Helv. 43, 182 (1960).

dans 120 ml d'éther de pétrole, le produit cristallise. Après 2 h à -20° on filtre, lave par de l'éther de pétrole, sèche et obtient 3,52 g (73%) de N-CTB-L-alaninate de trichloro-2,4,5-phényle de F. 82° , soluble dans l'éther et alcool. $[\alpha]_D^{22} = -44,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-39,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-50,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 1,0$ Glu; $E_{3,8}^d = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{14}H_{16}O_4NCl_3$	Calc. C 45,6	H 4,4	O 17,4	N 3,8	Cl 28,8%
(368,7)	Tr. „, 46,1	„, 4,3	„, 17,4	„, 3,7	„, 28,0%

N-CBO-L-Alaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-6). A partir de N-CBO-L-alanine²³) et de trichloro-2,4,5-phénol, selon le procédé utilisé pour I-2, on obtient le N-CBO-L-alaninate de trichloro-2,4,5-phényle (F. 104°) avec un rendement de 88%. $[\alpha]_D^{22} = -33,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-24,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{17}H_{14}O_4NCl_3$	Calc. C 50,7	H 3,5	O 15,9	N 3,5	Cl 26,4%
(402,7)	Tr. „, 50,7	„, 3,7	„, 16,0	„, 3,3	„, 25,8%

N-CTB-L-Asparagine (I-7). On agit à température ordinaire une suspension de 7,5 g (50 mmoles) d'hydrate de L-asparagine pulvérisé, 50 ml de diméthylformamide, 15 ml d'eau, 7,0 ml (50 mmoles) de triéthylamine, 15 g (62 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitro-phényle. Après 5 jours, on dilue avec 30 ml de diméthylformamide, ajoute 2,8 ml (20 mmoles) de triéthylamine et agit encore 5 jours à temp. ordinaire. La solution, contenant encore un peu d'insoluble, est évaporée au vide à 60° et le résidu est repris par un mélange d'acétate d'éthyle, d'eau et de 20 ml de NaOH 4 N. On extrait la solution aqueuse par l'acétate d'éthyle, amène le pH à 6–6,5 et extrait à nouveau par de l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est acidifiée à pH 2 par HCl 1 N et additionnée de chlorure de méthylène; le produit cristallise dans les 2 phases; on essore, lave à l'eau et au chlorure de méthylène, sèche sur KOH au vide poussé à 25° et obtient 5,2 g (45%) de N-CTB-L-asparagine de F. env. 200° (à plus haute température, il y a décomposition accompagnée de resolidification). Un échantillon recristallisé, pour l'analyse, d'un mélange d'acétone et d'eau présente un F. inchangé. $[\alpha]_D^{22} = 0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-7,1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_9H_{16}O_8N_2$	Calc. C 46,5	H 7,0	O 34,4	N 12,1%
(232,2)	Tr. „, 46,4	„, 7,1	„, 33,5	„, 11,9%

N-CTB-L-Asparaginate de p-nitrophényle (I-8). On dissout 1,16 g (5 mmoles) de N-CTB-L-asparagine (I-7) dans un mélange de 25 ml de tétrahydrofurane et de 2 ml d'eau, ajoute 2,1 g (15 mmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit dans un bain à -20° , ajoute ensuite 1,10 g (5,34 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 6 jours à -20° , filtre de la dicyclohexylurée (990 mg) et éloigne le solvant au vide. On triture le résidu avec de l'éther, refroidit à -20° , essore l'insoluble, sèche au vide poussé et obtient 1,18 g (69%) de N-CTB-L-asparaginate de *p*-nitro-phényle de F. 178° (déc.).

Un échantillon est dissous dans de l'acétate d'éthyle, lavé par $NaHCO_3$ 1 N et NaCl aq. 30%. Après séchage sur Na_2SO_4 , éloignement du solvant au vide, recristallisation du résidu d'un mélange d'acétate d'éthyle chaud et d'éther, on obtient un produit de F. $178-180^{\circ}$ (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -35,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-36,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{15}H_{19}O_7N_3$	Calc. C 51,0	H 5,4	O 31,8	N 11,9%
(353,3)	Tr. „, 51,2	„, 5,6	„, 31,2	„, 12,0%

N-CTB-L-Asparaginate de trichloro-2,4,5-phényle (I-9). On dissout 1,16 g (5,0 mmoles) de N-CTB-L-asparagine (I-7) dans un mélange de 25 ml de tétrahydrofurane et de 2 ml d'eau, ajoute 3,0 g (15 mmoles) de trichloro-2,4,5-phénol, refroidit dans un bain à -20° , ajoute 1,10 g (5,34 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 6 jours à -20° , filtre de la dicyclohexylurée (920 mg) et éloigne le solvant au vide. On triture le résidu avec de l'éther, essore, lave à l'éther et obtient 1,78 g (86%) de N-CTB-L-asparaginate de trichloro-2,4,5-phényle de F. 182° (déc.). On reprend le produit dans l'acétate d'éthyle, lave par $NaHCO_3$ 1 N puis NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et éloigne le solvant au vide. On recristallise par dissolution dans de l'acétate d'éthyle chaud, adjonction d'un volume d'éther et séjour d'une nuit à -20° , essore, lave à l'éther

²³) L. R. OVERBY & A. W. INGERSOLL, J. Amer. chem. Soc. 82, 2067 (1960).

et sèche. On obtient ainsi 1,4 g (69%) de produit de F. 182° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -32,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-35,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{15}H_{18}O_5N_2Cl_3$ (412,7)	Calc. C 43,6 Tr. ,, 43,9	H 4,4 ,, 4,3	O 19,4 ,, 19,5	N 6,8 ,, 6,7	Cl 25,8% ,, 25,5%
-------------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	----------------------

N-CTB-β-L-Aspartate de benzyle (I-10). Une suspension de 1,3 g (5,8 mmoles) de β-L-aspartate de benzyle²⁴) dans 15 ml de diméthylformamide contenant 0,82 ml (5,85 mmoles) de triéthylamine et 3,0 g (12,5 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle est agitée 5 j à temp. ordinaire. On évapore au vide à 60°, reprend par de l'eau, amène le pH à 10 par NaOH 1N, extrait à l'éther, amène la solution aqueuse à pH 7 et l'extrait à nouveau par de l'éther; on acidifie à pH 2, extrait 3 fois avec du chlorure de méthylène, sèche la solution organique sur Na₂SO₄ puis éloigne le solvant au vide. Le résidu huileux (0,77 g; 41%) cristallise lentement. Après recristallisation d'un mélange d'éther et d'éther de pétrole, séjour de 5 jours à -20°, filtration, lavage à l'éther de pétrole, on obtient 0,50 g (27%) de *N-CTB-β-L-aspartate de benzyle de F. 101°*. $[\alpha]_D^{22} = +9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-19,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $+2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

$C_{16}H_{21}O_8N$ (323,3)	Calc. C 59,5 Tr. ,, 58,2	H 6,55 ,, 6,7	O 29,7 ,, 30,4	N 4,3% ,, 4,4%
-------------------------------	-----------------------------	------------------	-------------------	-------------------

N-CBO-Oβ-Benzyl-L-aspartate de trichloro-2,4,5-phényle (I-11). On dissout 7,14 g (20 mmoles) d'acide *N-CBO-Oβ-benzyl-L-aspartique*²⁵) dans 50 ml d'acétate d'éthyle contenant 4,35 g (22 mmoles) de trichloro-2,4,5-phénol, refroidit à 0°, ajoute 4,25 g (20,6 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, laisse 1/2 h à 0° puis 2 h à température ordinaire, filtre de la dicyclohexylurée (4,4 g) et éloigne le solvant au vide. On cristallise 2 fois de 50 ml d'alcool à 96% chaud en maintenant ensuite 2 h à 0° et l'on obtient 9,05 g (85%) de *N-CBO-Oβ-benzyl-L-aspartate de trichloro-2,4,5-phényle de F. 92°*. $[\alpha]_D^{22} = -10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-20,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{25}H_{20}O_6NCl_3$ (536,8)	Calc. C 56,0 Tr. ,, 55,8	H 3,7 ,, 3,9	O 17,9 ,, 18,1	N 2,6 ,, 2,4	Cl 19,8% ,, 20,1%
-----------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	----------------------

N-CTB-Oγ-Benzyl-L-glutamate de p-nitrophényle (I-12). On suspend 23,7 g (100 mmoles) de γ-L-glutamate de benzyle²⁴) dans 150 ml de diméthylformamide, ajoute 14 ml (100 mmoles) de triéthylamine, 45 g (188 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle, agite 1 h à temp. ordinaire, ajoute 100 ml d'eau, 14 ml (100 mmoles) de triéthylamine, 50 ml de diméthylformamide et agite 4 j à temp. ordinaire. On évapore au vide à 60°, reprend le résidu par 200 ml d'eau, amène le pH à 7 au moyen de 45 ml de NaOH 1N, extrait 3 fois avec de l'éther, acidifie à pH 1 env. la solution aqueuse refroidie à 0°, extrait 3 fois avec du chlorure de méthylène, lave la solution organique avec NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant au vide, reprend le résidu huileux dans 100 ml d'éther, ajoute env. 100 ml d'éther de pétrole, garde plusieurs jours à -20°, décante de l'huile formée, qui est séchée au vide poussé. On reprend l'huile (22,4 g; 66%) dans 200 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 9,7 g (70 mmoles) de *p*-nitrophénol, 14 g (68 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, agite 3 h à temp. ordinaire, filtre de la dicyclohexylurée (9,1 g), évapore la solution au vide, reprend par 200 ml d'éther, garde 4 h à -20°, filtre les cristaux formés (de F. 123°), recristallise par dissolution dans 60 ml d'acétate d'éthyle à 40°, addition de 250 ml d'éther et séjour de 1 nuit à -20°. On filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient 9,0 g de *N-CTB-Oγ-benzyl-L-glutamate de p-nitrophényle de F. 123°*. De la solution-mère on récupère encore 4,8 g de produit de F. identique, ce qui donne un rendement de 30% calculé à partir du γ-L-glutamate de benzyle. $[\alpha]_D^{22} = -25,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-33,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,1$ Try; $E_{6,8}^d = 1$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{23}H_{26}O_8N_2$ (458,5)	Calc. C 60,3 Tr. ,, 60,6	H 5,7 ,, 5,8	O 27,9 ,, 27,4	N 6,1% ,, 6,1%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------

²⁴) A. VAN DE LINDE, H. KIENHUIS, A. VERVEIGAND & J. P. J. VAN DER HOLST, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 80, 1305 (1961); L. BENOITON, Canad. J. Chemistry 40, 570 (1962).

²⁵) P. M. BRYANT, R. H. MOORE, P. J. PIMLOTT & G. W. YOUNG, J. chem. Soc. 1959, 3868.

N-CTB-Glycinate de *p*-nitrophényle (I-13). A partir de *N*-CTB-glycine^{14b}) et de *p*-nitrophénol, selon le procédé employé pour I-2, on obtient le *N*-CTB-glycinate de *p*-nitrophényle (F. 70–71°) avec un rendement de 77%.

$C_{13}H_{16}O_6N_2$	Calc.	C 52,7	H 5,5	O 32,4	N 9,5%
(296,3)	Tr.	„ 53,1	„ 5,6	„ 31,6	„ 9,6%

N-CTB-Glycinate de trichloro-2,4,5-phényle (I-14). A partir de *N*-CTB-glycine^{14b}) et de trichloro-2,4,5-phénol, selon le procédé décrit pour I-2, on obtient le *N*-CTB-glycinate de trichloro-2,4,5-phényle (F. 106–107°) avec un rendement de 77%.

$C_{13}H_{14}O_4NCl_3$	Calc.	C 44,0	H 4,0	O 18,1	N 4,0	Cl 30,0%
(354,6)	Tr.	„ 44,2	„ 4,0	„ 18,1	„ 4,1	„ 29,4%

N^α-CTB-*N*^ε-CTB-*L*-Lysine (I-15). On suspend 2,3 g (12,5 nmoles) de chlorhydrate de *L*-lysine et 9,6 g (40 nmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle dans un mélange de 20 ml de diméthylformamide et de 4 ml d'eau contenant 3,5 ml (25 nmoles) de triéthylamine. On agite 5 jours à température ordinaire, évapore au vide à 60°, reprend le résidu par un peu d'eau, ajoute 25 ml de NaOH 1N, extrait la solution aqueuse par de l'éther, ramène le pH à 7 par HCl 4N et extrait de nouveau par de l'éther. La solution aqueuse est refroidie à 0°, acidifiée à pH 2 et extraite 3 fois par du chlorure de méthylène. La solution organique est lavée par NaCl aq. 30%, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée au vide. Le produit huileux obtenu (7,5 g) est purifié par dissolution dans 50 ml d'éther et précipitation par 150 ml d'éther de pétrole. Après 1 nuit à –20°, on décante puis sèche au vide poussé l'huile qui s'est déposée. On obtient ainsi 4,0 g (92%) de *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-*L*-lysine. E_{1,9}⁰ = 0,17 Try; E_{5,8}⁰ = 0,5 Try (révélation par chlore).

N^α-CTB-*N*^ε-CTB-*L*-Lysinate de *p*-nitrophényle (I-16). On dissout 4,0 g (env. 11 nmoles) de *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-*L*-lysine (I-15) dans 20 ml d'acétate d'éthyle contenant 2,00 g (14,3 nmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit à 0°, ajoute 2,6 g (12,5 nmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, laisse 1 h à 0° et 2 h à température ordinaire, filtre de la dicyclohexylurée (1,2 g) et évapore le solvant au vide. On redissout le résidu dans 60 ml d'éther, garde la solution 1 nuit à –20°, essore les cristaux formés, les lave à l'éther de pétrole puis sèche. On obtient ainsi 1,5 g de *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-*L*-lysinate de *p*-nitrophényle de F. 125°. Par addition d'éther de pétrole à la liqueur-mère, suivie d'un séjour d'une nuit à –20°, on obtient encore 0,9 g du même produit (F. 124–125°). Rendement total 50%. Le produit est assez soluble dans l'éther. Un échantillon recristallisé pour l'analyse donne un F. 127°. [α]_D²⁵ = –27,5° ± 1° (*c* = 2; acide acétique à 95%); –26° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide); –27° ± 1° (*c* = 2; méthanol).

$C_{22}H_{33}O_8N_3$	Calc.	C 56,5	H 7,1	O 27,4	N 9,0%
(467,5)	Tr.	„ 56,5	„ 6,8	„ 27,2	„ 8,9%

N^α-CBO-*N*^ε-CTB-*L*-Lysinate de *p*-nitrophényle (I-17). On dissout 3,8 g (10 nmoles) de *N*^α-CBO-*N*^ε-CTB-*L*-lysine²⁶) dans 20 ml d'acétate d'éthyle contenant 1,50 g (10,8 nmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit à 0°, ajoute 2,2 g (10,7 nmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 2 h à 0° et 1 nuit à température ordinaire, filtre de la dicyclohexylurée et éloigne le solvant au vide. On dissout le résidu dans 50 ml d'éther, garde la solution 3 jours à –20°, essore et lave le précipité formé avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Après séchage, on obtient 4,25 g (85%) de *N*^α-CBO-*N*^ε-CTB-*L*-lysinate de *p*-nitrophényle de F. 88–90°²⁷). [α]_D²⁵ = –16° ± 1° (*c* = 1,15; acétone) –19° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide); –23,5° ± 1° (*c* = 2; acide acétique à 95%).

N^α-CBO-*N*^ε-CCP-*L*-lysine (I-18). A une solution de 10,0 g (35,6 nmoles) de *N*^α-CBO-*L*-lysine²⁸) dans 100 ml d'eau et 36 ml de NaOH 1N, refroidie à 0°, on introduit simultanément et sous forte agitation 4,7 ml (36 nmoles) de chloroformiate de cyclopentyle^{14b}) et 36 ml de NaOH 1N, agite à

²⁶) R. SCHWYZER & W. RITTEL (Helv. 44, 159 (1961)). Nous avons préparé cette substance à partir de *N*^α-CBO-*L*-lysine (BEZAS & ZERVAS²⁸) et de carbonate mixte de *t*-butyle et de *p*-nitrophényle avec un rendement de 50%.

²⁷) SCHWYZER & RITTEL²⁶) ont obtenu le même produit avec un rendement de 77% en employant la méthode au sulfite de *p*-nitrophényle. F. 87–90° (88–91° après nouvelle cristallisation); [α]_D²⁵ = –14,8° ± 1° (*c* = 1,13; acétone).

²⁸) B. BEZAS & L. ZERVAS, J. Amer. chem. Soc. 83, 719 (1961).

0° encore 1½ h, puis extrait 3 fois à l'éther, acidifie la solution aqueuse à pH 2 par HCl 1N et l'extrait 3 fois avec du chlorure de méthylène; les phases organiques réunies sont lavées par NaCl aq. 30% et séchées sur Na₂SO₄. On éloigne le solvant au vide, redissout l'huile obtenue dans 100 ml d'éther, ajoute un excès d'éther de pétrole, refroidit à -20°, décante de l'huile déposée, qu'on lave à l'éther de pétrole puis sèche au vide poussé. On obtient ainsi, sous forme d'une masse sirupeuse très épaisse, 11,7 g (84%) de N^α-CBO-N^ε-CCP-L-lysine. $[\alpha]_D^{22} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 2; acide acétique à 95%); -9,5° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide); -5,5° ± 1° (*c* = 2; méthanol).

C ₂₀ H ₂₈ O ₆ N ₂	Calc. C 61,2	H 7,2	O 24,5	N 7,1%	Equiv. 392,4
	Tr. „ 61,3	„ 7,2	„ 24,3	„ 7,1%	„ 392

N^α-CBO-N^ε-CCP-L-Lysinate de *p*-nitrophényle (I-19). On dissout 4,0 g (10,2 mmoles) de N^α-CBO-N^ε-CCP-L-lysine (I-18) dans 35 ml d'acétate d'éthyle contenant 1,70 g (12,2 mmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit à 0°, ajoute 2,15 g (10,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde ½ h à 0° puis 3 h à température ordinaire. On filtre de la dicyclohexylurée, éloigne le solvant au vide, triture le résidu dans un peu d'éther, l'essore puis le sèche. Après dissolution dans 30 ml d'alcool à 96% chaud, séjour de 4 jours à -20°, isolement et lavage du produit à l'alcool à 80% glacé, puis avec un peu d'éther, on sèche et obtient 1,53 g (30%) de N^α-CBO-N^ε-CCP-L-lysinate de *p*-nitrophényle de F. 100°. La solution-mère, après évaporation de l'éther, est additionnée d'un volume d'eau; on garde le mélange à 0°, filtre, sèche et obtient encore 1,93 g de même produit (F. 98-100°), soit au total 3,46 g (66,5%). $[\alpha]_D^{22} = -24,5^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 2; acide acétique à 95%); -23,5° ± 1° (*c* = 2; méthanol); -17,5° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide). E_{1,9}^a = 1,0 Try; E_{6,8}^a = 0,7 Try (révélation par ninhydrine, chlore).

C ₂₆ H ₃₁ O ₆ N ₃	Calc. C 60,8	H 6,1	O 25,0	N 8,2%
(513,5)	Tr. „ 60,7	„ 5,9	„ 24,5	„ 8,2%

(N^α-CBO-N^ε-CCP-L-Lysyl)-1-(CTB)-2-hydraside (I-20). A une solution de 6,7 g (17,1 mmoles) de N^α-CBO-N^ε-CCP-L-lysine (I-18) et de 2,40 ml (17,1 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à -5° sous forte agitation 1,64 ml (17,1 mmoles) de chloroformiate d'éthyle. Après 20 min on introduit 2,24 g (17,1 mmoles) de carbazate de *t*-butyle et garde le mélange obtenu 1 h à 0° et une nuit à température ordinaire. Après évaporation du solvant au vide, on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique à 0° par HCl 1N, eau, NH₄OH 1N, eau, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans 70 ml d'éther (le produit se dissout puis cristallise), garde 3 h à -20°, filtre, sèche, et obtient 6,3 g (73%) de produit fondant à 152°. On recristallise du mélange chlorure de méthylène/éther et obtient 5,5 g (64%) de (N^α-CBO-N^ε-CCP-L-Lysyl)-1-(CTB)-2-hydraside de F. 156°. $[\alpha]_D^{22} = -23^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 2; acide acétique à 95%); -15° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide); -26,5° ± 1° (*c* = 2; méthanol). E_{1,9}^a = 1,15 Glu; E_{6,8}^a = 1,0 His; E_{1,9}^d = 0,78 Try; E_{6,8}^d = 0; E_{1,9}^h = 0,96 Try; E_{6,8}^h = 0,68 His (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

C ₂₅ H ₃₈ O ₇ N ₄	Calc. C 59,3	H 7,6	O 22,1	N 11,1%
(506,6)	Tr. „ 59,5	„ 7,7	„ 22,3	„ 11,1%

(N^ε-CCP-L-Lysyl)-1-(CTB)-2-hydraside (I-21). On hydrogène 5,0 g (10 mmoles) de (N^α-CBO-N^ε-CCP-L-Lysyl)-1-(CTB)-2-hydraside (I-20) dissous dans 130 ml de méthanol en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN²⁹, préhydrogéné. Après 1½ h on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore le solvant au vide, solubilise le résidu dans 30 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole en excès, refroidit à -20°, décante, lave le précipité à l'éther de pétrole et le sèche. On obtient ainsi 3,55 g (95%) de (N^ε-CCP-L-Lysyl)-1-(CTB)-2-hydraside de F. 50° (déc.) env. $[\alpha]_D^{22} = -21,5^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 2; acide acétique à 95%); 0° ± 1° (*c* = 2; diméthylformamide); +13,5° ± 1° (*c* = 2; méthanol). E_{1,9}^o = 0,9 Try; E_{1,9}^d = 1,2 Glu; E_{6,8}^o = 0,73 His; E_{6,8}^d = 1,0 His (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

C ₁₇ H ₃₂ O ₅ N ₄	Calc. C 54,8	H 8,7	O 21,5	N 15,0%
(372,5)	Tr. „ 54,9	„ 8,8	„ 22,4	„ 15,0%

N-Phtalyl-L-méthioninamide (I-22). On dissout 8,4 g (30 mmoles) de N-phtalyl-L-méthionine¹⁵ dans un mélange, refroidi à -5°, de 50 ml de dioxanne, 20 ml de tétrahydrofurane, 7,15 ml (30 mmoles) de tri-*n*-butylamine, ajoute 2,88 ml (30,0 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, laisse

²⁹) R. KUHN & H. J. HAAS, Angew. Chem. 67, 785 (1955).

15 min à -5° , ajoute en 3 min 7,5 ml (30 mmoles) de NH_4OH 4N, agite 1 h à 0° et 3 h à temp. ordinaire. La solution limpide est évaporée au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, NaHCO_3 1N, eau, sèche sur Na_2SO_4 , éloigne le solvant au vide, suspend le résidu dans 100 ml d'éther, agite, essore le précipité, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 4,7 g de produit, qu'on recristallise dans 50 ml d'alcool absolu chaud. Après une nuit à 0° , essorage des cristaux formés, lavage à l'éther et séchage, on obtient 3,2 g (38%) de *N*-phtalyl-*L*-méthioninamide de F. 123° . $[\alpha]_D^{25} = -16,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (278,3)	Calc. C 56,1	H 5,1	O 17,3	N 10,0	S 11,5%
	Tr. „ 56,4	„ 5,0	„ 17,4	„ 9,7	„ 11,2%

N-(*o*-Aminocarbonyl-benzoyl)-*L*-méthioninamide (I-23). On dissout 8,4 g (30 mmoles) de *N*-phtalyl-*L*-méthionine¹⁵⁾ dans un mélange, refroidi à -10° , de 50 ml de chloroforme et de 7,15 ml (30,0 mmoles) de tri-*n*-butylamine, ajoute sous forte agitation 2,88 ml (30,0 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, et, après 15 min, fait passer un courant de NH_3 pendant 20 min. Le précipité volumineux formé est essoré, lavé au chloroforme puis par H_2O , HCl 1N, NaHCO_3 1N, puis séché. On obtient 4,1 g de produit de F. 195° env. Les solutions chloroformique et aqueuse sont évaporées, le résidu est repris dans un peu d'eau et le pH 2 amené à 6–7. Après refroidissement à 0° , on essore le précipité obtenu, le sèche et obtient ainsi encore 3,0 g de produit fondant vers 190° . On cristallise de l'alcool absolu chaud et obtient, après séjour d'une nuit à -20° , 5,35 g (64%) de *N*-(*o*-aminocarbonyl-benzoyl)-*L*-méthioninamide de F. 208° (fusion préalable à 185° env.). $[\alpha]_D^{25} = -17,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $\text{E}_{1,9}^0 = 0,2$ Try; $\text{E}_{5,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (295,4)	Calc. C 53,0	H 5,8	O 16,3	N 14,2	S 10,8%
	Tr. „ 53,2	„ 6,0	„ 16,4	„ 14,2	„ 10,8%

L-Méthioninamide (I-24). On dissout 20 g (0,1 mole) de chlorhydrate de *L*-méthioninate de méthyle³⁰⁾ dans 200 ml de méthanol à 0° , sature la solution avec NH_3 gazeux, laisse la solution 5 j à temp. ordinaire, évapore au vide et sèche le résidu au vide poussé. On reprend le résidu dans l'eau et traite la solution par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique. La solution est ensuite évaporée à sec au vide; on reprend par un mélange d'alcool et de benzène et évapore au vide. On obtient ainsi 12 g de produit, qu'on dissout dans 150 ml d'acétate d'éthyle; on ajoute 500 ml d'éther de pétrole, amorce, refroidit, puis essore le précipité formé. On recristallise le produit par adjonction progressive d'un excès d'éther de pétrole à sa solution dans 300 ml d'acétate d'éthyle; on garde le mélange 1 nuit à -20° , essore les cristaux formés, sèche et obtient 9,2 g (62%) de *L*-méthioninamide de F. $40\text{--}45^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = +28^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-28^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $\text{E}_{1,9}^0 = 0,8$ His; $\text{E}_{5,8}^0 = 1,7$ His. $\text{Rf}_M^0 = 0,55$; $\text{Rf}_P^0 = 0,4$ (révélation par ninhydrine, chlore).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$ (148,2)	Calc. C 40,5	H 8,2	N 18,9	S 21,7%
	Tr. „ 40,5	„ 8,4	„ 19,1	„ 20,9%

L-Sulfoxyméthioninamide (I-25). On dissout 3,0 g (13,9 mmoles) de chlorhydrate de *L*-sulfoxy-méthioninate de méthyle³¹⁾ dans 80 ml de méthanol, sature la solution par NH_3 à 0° , garde 1 nuit à temp. ordinaire, le ballon étant muni d'un tube à chlorure de calcium, puis 4 jours en flacon fermé. On éloigne le solvant au vide, ajoute du méthanol, évapore, reprend par de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore la solution au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau, sèche au vide poussé, reprend le résidu dans 30 ml de méthanol, ajoute 300 ml d'éther. Après 4 h à -20° , on filtre les cristaux obtenus et sèche au vide poussé à 40° . On obtient ainsi 1,38 g (60,5%) de *L*-sulfoxyméthioninamide de F. 125° . $[\alpha]_D^{25} = +82,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 4,0$; eau); $+76,8^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $\text{E}_{1,9}^0 = 1,4$ Glu; $\text{E}_{5,8}^0 = 1,4$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (163,2)	Calc. C 36,8	H 6,8	O 19,6	N 17,2	S 19,6%
	Tr. „ 36,6	„ 7,6	„ 19,2	„ 17,0	„ 19,3%

N-CCP-*L*-Phénylalanine (I-26). En employant le procédé décrit pour la préparation de la *N*-CCP-*L*-alanine (I-2) on obtient la *N*-CCP-*L*-phénylalanine avec un rendement de 83%; F. 90°

³⁰⁾ M. BRENNER & R. W. PFISTER, Helv. 34, 2085 (1951).

³¹⁾ B. ISELIN, Helv. 44, 61 (1961).

(déc.)³²). $[\alpha]_D^{22} = -14^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-28,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

$C_{15}H_{19}O_4N$	Calc. C 64,9	H 6,9	O 23,1	N 5,1%	Equiv. 277,3
	Tr. „ 64,1	„ 7,1	„ 23,0	„ 5,3%	„ 277

N-CCP-L-Phénylalaninate de *p*-nitrophényle (I-27). A partir de *N*-CCP-L-phénylalanine (I-26) et de *p*-nitrophénol, selon le procédé employé pour I-2, on obtient le *N*-CCP-L-phénylalaninate de *p*-nitrophényle (F. 110°) avec un rendement de 79%. $[\alpha]_D^{22} = -19^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-20,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{21}H_{22}O_6N_2$	Calc. C 63,4	H 5,6	O 24,1	N 7,0%
(398,4)	Tr. „ 63,5	„ 5,8	„ 24,4	„ 6,9%

N-CCP-L-Phénylalaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-28). A partir de *N*-CCP-L-phénylalanine (I-26) et de trichloro-2,4,5-phénol, selon le procédé employé pour I-2, on obtient le *N*-CCP-L-phénylalaninate de trichloro-2,4,5-phényle (F. 126°) avec un rendement de 85%. $[\alpha]_D^{22} = -38^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-39,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{21}H_{20}O_4NCl_3$	Calc. C 55,3	H 4,4	O 14,0	N 3,1	Cl 23,3%
(456,75)	Tr. „ 55,4	„ 4,6	„ 13,8	„ 2,9	„ 23,1%

N-CTB-L-Phénylalaninate de *p*-nitrophényle (I-29). A partir de *N*-CTB-L-phénylalanine^{14b}) et de *p*-nitrophénol, selon le procédé employé pour I-2, on obtient le *N*-CTB-L-phénylalaninate de *p*-nitrophényle (F. 132°) avec un rendement de 82%. $[\alpha]_D^{22} = -17,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-17,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

$C_{20}H_{22}O_6N_2$	Calc. C 62,1	H 5,7	O 24,9	N 7,2%
(386,4)	Tr. „ 62,1	„ 6,0	„ 24,9	„ 7,4%

N-CTB-L-Phénylalaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-30). A partir de *N*-CTB-L-phénylalanine^{14b}) et de trichloro-2,4,5-phénol, selon le procédé employé pour I-2, on obtient le *N*-CTB-L-phénylalaninate de trichloro-2,4,5-phényle (F. 122°) avec un rendement de 73%. $[\alpha]_D^{22} = -28,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-38^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-27,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

$C_{20}H_{20}O_4NCl_3$	Calc. C 54,0	H 4,5	O 14,4	N 3,1	Cl 23,9%
(444,7)	Tr. „ 54,3	„ 4,6	„ 14,8	„ 3,1	„ 23,6%

N-Benzyl-L-pyroglytamate de *p*-nitrophényle (I-31). On dissout 33,0 g (150 mmoles) d'acide *N*-benzyl-L-pyroglytamique³³) dans un mélange de 300 ml d'acétate d'éthyle et de 30 ml d'acétonitrile, ajoute 25 g (180 mmoles) de *p*-nitrophénol, refroidit la solution à 0°, ajoute 36 g (175 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, agite 2 h à température ordinaire, filtre, lave à l'acétate d'éthyle la dicyclohexylurée (31 g) et évapore le solvant au vide. On reprend le résidu par 300 ml d'alcool à 96%, agite à température ordinaire, laisse 1 nuit à -20° , lave avec de l'alcool à 96% froid puis avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole, sèche et obtient 42 g (82%) de *N*-benzyl-L-pyroglytamate de *p*-nitrophényle de F. 87–88°. $[\alpha]_D^{22} = -94^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-82^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%).

$C_{18}H_{16}O_5N_2$	Calc. C 63,5	H 4,8	O 23,5	N 8,2%
(340,3)	Tr. „ 63,4	„ 4,8	„ 23,5	„ 8,3%

N-Benzyl-L-pyroglytamate de trichloro-2,4,5-phényle (I-32). On dissout 4,38 g (20 mmoles) d'acide *N*-benzyl-L-pyroglytamique³³) dans 50 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 4,35 g (22 mmoles) de trichloro-2,4,5-phénol, refroidit à 0°, ajoute 4,25 g (20,6 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde $\frac{1}{2}$ h à 0° puis 2 h à température ordinaire, essore et lave à l'acétate d'éthyle la dicyclohexylurée (4,4 g). La solution organique est lavée par HCl 1N, NaHCO₃ 1N, séchée sur Na₂SO₄ et

³²) MCKAY & ALBERTSON¹³) indiquent un F. de 123–127°. Comme ces auteurs n'indiquent pas d'équivalent de neutralisation pour cette substance, contrairement à ce qu'ils font pour les autres produits décrits par eux, il n'est pas exclu qu'ils aient isolé un dérivé salin, comme cela peut se passer pour la CBO-L-phénylalanine (cf. E. P. GROMENS & J. F. ARENS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 78, 558 (1959)).

³³) F. 93–94°; $[\alpha]_D^{22} = +55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol).

$C_{13}H_{13}O_3N$	Calc. C 65,8	H 6,0	O 21,9	N 6,4%
(219,2)	Tr. „ 65,7	„ 6,0	„ 21,6	„ 6,4%

éaporée au vide. On reprend le résidu obtenu par 60 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde 1 nuit à -20° , décante et lave avec de l'éther de pétrole. Le produit est cristallisé de 45 ml d'éther tiède par addition d'éther de pétrole jusqu'à trouble commençant, séjour à température ordinaire puis adjonction lente d'éther de pétrole, séjour de 2 h à -20° , filtration, lavage à l'éther de pétrole et séchage au vide poussé. On obtient ainsi 4,0 g (50%) de N-benzyl-L-pyroglutamate de trichloro-2,4,5-phényle de F. env. 70° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -48^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-59^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{18}H_{14}O_3NCl_3$	Calc.	C 54,2	H 3,5	O 12,1	N 3,5	Cl 26,7%
(398,7)	Tr.	„ 54,4	„ 3,9	„ 11,9	„ 3,5	„ 26,5%

N-Benzyl-L-pyroglutamyl-hydrazide (I-33). On sature 600 ml de méthanol refroidi à 0° par HCl gazeux, ajoute 21,9 g (100 mmoles) d'acide N-benzyl-L-pyroglutamique³³, garde la solution une nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, redissout le résidu dans du chloroforme, lave la solution organique avec $NaHCO_3$ 1N, eau puis NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec au vide. On obtient 21,8 g (94%) d'ester méthylique de l'acide N-benzyl-L-pyroglutamique. On le redissout dans 100 ml de méthanol, ajoute 25 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, lave le solide obtenu à l'éther et sèche au vide. On recrystallise le produit par addition de 800 ml d'éther à la solution dans 180 ml de méthanol, garde à 0° 2 h, essore les cristaux formés et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 16,6 g (rendement 71% calculé à partir de l'acide N-benzyl-L-pyroglutamique) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-hydrazide de F. 156° . $[\alpha]_D^{22} = +66,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{12}H_{15}O_2N_3$	Calc.	C 61,8	H 6,5	O 13,8	N 18,1%
(233,3)	Tr.	„ 61,8	„ 6,8	„ 13,9	„ 18,3%

N-Trityl-L-sérinate de trichloro-2,4,5-phényle (I-34). On dissout 3,47 g (10 mmoles) de N-trityl-L-sérine³⁷ dans 50 ml de tétrahydrofurane à 0° contenant 2,2 g (11,1 mmoles) de trichloro-2,4,5-phénol, ajoute 2,2 g (10,7 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0° , filtre de la dicyclohexylurée (2,0 g) et éloigne le solvant au vide. On cristallise le résidu obtenu de 30 ml d'alcool à 96% chaud, garde la solution 1 jour à -20° , essore les cristaux formés, lave avec un peu d'alcool à 96% à 0° , sèche et obtient 1,3 g de produit de F. $170-172^{\circ}$ (déc.). La liqueur-mère, additionnée d'un volume d'eau, fournit encore 2,3 g de produit de F. $170-172^{\circ}$, soit au total 3,6 g (68%) de N-trityl-L-sérinate de trichloro-2,4,5-phényle, soluble dans l'éther. $[\alpha]_D^{22} = 0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-33^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{28}H_{29}O_3NCl_3$	Calc.	C 63,9	H 4,2	O 9,1	N 2,7	Cl 20,2%
(526,8)	Tr.	„ 63,6	„ 4,5	„ 10,0	„ 2,6	„ 18,7%

Un essai de couplage avec le N^c-CBO-lysinate de méthyle échoue; on retrouve le produit de départ.

II. Dérivés de dipeptides

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-1). On dissout 4,73 g (25 mmoles) de N-CTB-L-alanine^{34b} dans un mélange, préparé à 0° , de 50 ml de chloroforme, 5,4 g (25 mmoles) de chlorhydrate de L-phénylalaninate de méthyle³⁴, 3,5 ml (25 mmoles) de triéthylamine, ajoute 5,5 g (26,7 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et garde une nuit à 0° . On filtre de la dicyclohexylurée (5,02 g), éloigne le solvant au vide, reprend par de l'acétate d'éthyle, lave par H_2O à 0° , HCl 0,5N à 0° , NaCl aq. 30%, $KHCO_3$ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et évapore au vide. On obtient ainsi 9,0 g de produit solide qui est recrystallisé par addition de 150 ml d'éther de pétrole à sa solution dans 120 ml d'éther chaud, suivie d'un séjour de 3 h à -20° . On filtre les cristaux formés, lave avec de l'éther de pétrole et sèche. On obtient ainsi 7,6 g (87%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. $85-86^{\circ}$. Un échantillon recrystallisé dans les mêmes conditions donne un F. de $87-88^{\circ}$. $[\alpha]_D^{22} = +2,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-8,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-21,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 1,05$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{18}H_{26}O_5N_2$	Calc.	C 61,7	H 7,5	O 22,9	N 8,0%
(350,4)	Tr.	„ 62,1	„ 7,6	„ 22,6	„ 7,9%

³⁴⁾ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, *Helv. 39*, 1421 (1956).

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanil-hydrasid (II-2). On dissout 6,0 g (17 mmoles) de *N-CTB-L-alanyl-L-phénylalaninate* de méthyle (II-1) dans 50 ml de méthanol, ajoute 10 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution à 20° pendant 40 h. On éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau au vide et sèche le résidu solide au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. On redissout le produit dans 45 ml de méthanol chaud, ajoute 170 ml d'éther, garde le mélange, qui commence à cristalliser, 3 h à -20°, filtre, lave les cristaux obtenus avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 3,06 g (51%) de *N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrasid* de F. 170° (lente décomposition); on récupère encore de la solution-mère 2,0 g de produit de même F., ce qui porte le rendement à 83%. $[\alpha]_D^{25} = -21,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2^\circ$, acide acétique à 95%); $-32,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2^\circ$, diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,85$ Try; $E_{5,8}^0 = 1,0$ Try (révélation par FOLIN et chlore); $E_{1,9}^d = 0,85$ His; $E_{5,8}^d = 1,1$ His (révélation par FOLIN, chlore et ninhydrine).

$C_{17}H_{26}O_4N_4$	Calc.	C 58,3	H 7,5	O 18,3	N 16,0%
(350,4)	Tr.	,, 58,2	,, 7,6	,, 18,3	,, 16,0%

N-CBO-L-Alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-3). - a) *Par la méthode à l'ester activé*. On dissout 3,54 g (10 mmoles) de *N-CBO-L-alaninate* de *p*-nitrophényle³⁵) dans un mélange de 2,16 g (10 mmoles) de chlorhydrate de *L-phénylalaninate* de méthyle³⁴), 30 ml de chloroforme, 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine et garde 3 j à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique par l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par l'éther, triture, garde 1 nuit à -20°, essore et sèche. Les 2,9 g (75%) de produit (F. 95-98°) sont recristallisés à partir d'acétate d'éthyle chaud et d'éther. On obtient ainsi 1,9 g (50%) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalaninate* de méthyle de F. 101°. $[\alpha]_D^{25} = +12,0^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $+1,1^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 1,05$ Glu; $E_{5,8}^0 = 1,3$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{21}H_{34}O_5N_2$	Calc.	C 65,6	H 6,3	O 20,8	N 7,3%
(384,4)	Tr.	,, 65,5	,, 6,4	,, 20,5	,, 7,3%

b) *Par la méthode à l'anhydride mixte*. On dissout 33,5 g (150 mmoles) de *N-CBO-L-alanine*²³) dans 450 ml de tétrahydrofurane contenant 35,8 ml (150 mmoles) de tributylamine, refroidit à -5°, ajoute sous forte agitation 14,6 ml (151 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, puis, après 20 min, 32,5 g (150 mmoles) de chlorhydrate de *L-phénylalaninate* de méthyle³⁴) et 35,8 ml (150 mmoles) de tributylamine, garde le mélange 1 1/2 h à 0° et 5 h à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore et recristallise de l'acétate d'éthyle chaud/éther, garde 1 nuit à -20°, essore et sèche. On obtient ainsi 40 g (70%) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalaninate* de méthyle, de propriétés identiques à celles du produit décrit sous a).

c) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide*. On dissout 6,7 g (30 mmoles) de *N-CBO-L-alanine*²³) dans une solution refroidie à 0° de 6,5 g (30 mmoles) de chlorhydrate de *L-phénylalaninate* de méthyle³⁴) et 4,2 ml (30 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de chloroforme. On ajoute ensuite 6,6 g (32 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, agite le mélange 1 1/2 h à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (6,3 g), évapore le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution par de l'eau, HCl 1N, NH₄OH 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, concentre à 50 ml, chauffe pour dissoudre, ajoute 100 ml d'éther et 50 ml d'éther de pétrole et garde la solution 1 nuit à -20°. On filtre des cristaux formés, lave par un mélange d'éther et d'éther de pétrole et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 9,25 g (80,5%) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalaninate* de méthyle, de propriétés identiques à celle des produits décrits sous a) et b).

N-CBO-L-Alanyl-L-phénylalanil-hydrasid (II-4). On dissout 39,5 g (102 mmoles) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalaninate* de méthyle (II-3) dans 500 ml de méthanol, ajoute 100 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 3 j à temp. ordinaire. On essore le précipité formé, éloigne le solvant au vide; les solides réunis sont repris par l'eau, filtrés et lavés à l'eau. On recristallise dans 1 l de méthanol chaud, garde 1 j à -20°, essore les cristaux, lave au méthanol puis à l'éther. On obtient ainsi 30,0 g (76%) de *N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrasid* de F. 202°. On récupère, par concentration de la liqueur-mère, encore 4,3 g de produit de F. identique, soit au total 34,3 g (86%). $[\alpha]_D^{25} = -22,5^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-14,0^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; diméthylform-

³⁵) M. GOODMAN & K. C. STUEBEN, J. Amer. chem. Soc. 87, 3980 (1959).

amide). $E_{1,9}^0 = 0,6$ Try; $E_{5,8}^0 = 0$ (révélation par FOLIN et chlore); $E_{1,9}^a = 1,3$ Glu; $E_{5,8}^a = 1,1$ His (révélation par ninhydrine, FOLIN et chlore).

$C_{20}H_{24}O_4N_4$ (384,4)	Calc. C 62,4 Tr. „ 62,6	H 6,3 „ 6,2	O 16,7 „ 16,6	N 14,6% „ 14,4%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

Bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-5). On dissout 3,85 g de dipeptide II-3 dans 50 ml d'une solution 2N de HBr dans l'acide acétique. Après évaporation à sec, reprise par l'éther, essorage et lavage par l'éther de pétrole, on obtient 2,95 g (90%) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 151°. $[\alpha]_D^{25} = +19,5^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; eau).

$C_{13}H_{19}O_3N_2Br$ (331,2)	Calc. C 47,2 Tr. „ 47,4	H 5,8 „ 5,9	O 14,5 „ 14,7	N 8,5 „ 8,6	Br 24,2% „ 24,3%
-----------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	----------------	---------------------

N-CBO-L-Asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-6). On dissout 2,9 g (7,5 mmoles) de N-CBO-L-asparaginate de *p*-nitrophényle^{10b}) dans 50 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 1,95 g (7,5 mmoles) de N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle²⁶⁾, agite le mélange 1 jour à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans 50 ml d'éther, agite 1/2 h à temp. ordinaire, filtre l'insoluble, le lave avec de l'éther puis le redissout dans 50 ml d'alcool à 96% bouillant. Après 3 j à -20°, on filtre les cristaux obtenus, les lave avec 70 ml d'un mélange d'alcool-éther (1:1) et obtient 1,0 g de N-CBO-L-asparaginyll-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 126-128°. On récupère de la solution-mère encore 1,13 g de produit de F. 125-127°, ce qui porte le rendement à 56%. $[\alpha]_D^{25} = +1,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-3,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ Try; $E_{5,8}^d = 0,8$ His; $E_{1,9}^a = 1,0$ His; $E_{5,8}^a = 1,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{24}H_{36}O_8N_4$ (508,6)	Calc. C 56,7 Tr. „ 57,0	H 7,1 „ 7,1	O 25,2 „ 25,2	N 11,0% „ 11,0%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-CBO-L-Glutaminyll-L-proline (II-7). On suspend 16 g (40 mmoles) de N-CBO-L-glutamate de *p*-nitrophényle^{10b}) dans un mélange de 60 ml de tétrahydrofuranne et 40 ml d'eau contenant 5,00 g (43,6 mmoles) de L-proline. On ajoute ensuite, par portions et en 1 h, 44 ml de NaOH 1N, en agitant continuellement. Après environ 1 h d'agitation, tout est dissous; on laisse 1 nuit à temp. ordinaire, évapore jusqu'à consistance sirupeuse, reprend le résidu par 200 ml d'eau, extrait la solution aqueuse 3 fois par de l'acétate d'éthyle, acidifie à pH 1 par HCl 4N et extrait 5 fois par du chlorure de méthylène. La solution organique est lavée par un peu de NaCl aq. à 30%, séchée sur Na₂SO₄, évaporée au vide et le résidu est redissous dans 30 ml de chlorure de méthylène; on ajoute 200 ml d'éther, amorce, laisse 1 nuit à -20° puis filtre, lave à l'éther, sèche au vide poussé et obtient ainsi 10,7 g (71%) de N-CBO-L-glutaminyll-L-proline de F. env. 70° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -53,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%); $-39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,5$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Glu (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{18}H_{23}O_6N_3$ (337,4)	Calc. C 57,3 Tr. „ 57,0	H 6,2 „ 6,8	O 25,4 „ 26,1	N 11,1% „ 10,7%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-CTB-O^γ-Benzyl-L-glutamyl-L-proline (II-8). On dissout 1,8 g (15,6 mmoles) de L-proline dans un mélange de 45 ml de tétrahydrofuranne et 30 ml d'eau, ajoute 6,9 g (15 mmoles) de N-CTB-O^γ-benzyl-L-glutamate de *p*-nitrophényle (I-12) puis, en trois portions dans l'espace de 20 min, 15 ml de NaOH 1N. On agite à temp. ordinaire pendant 20 h, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par 100 ml d'eau, extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle, acidifie à pH 2 env. la solution aqueuse refroidie à 0°, extrait plusieurs fois avec du chlorure de méthylène, lave la solution organique avec NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec au vide, reprend le résidu dans 40 ml d'éther, ajoute 20 ml d'éther de pétrole et garde la solution légèrement trouble 3 jours à -20°. On décante, lave avec de l'éther de pétrole et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 4,8 g (74%) de N-CTB-O^γ-benzyl-L-glutamyl-L-proline, très hygroscopique. $[\alpha]_D^{25} = -56,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-38,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ Try; $E_{5,8}^d = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{22}H_{30}O_7N_2$ (434,5)	Calc. C 60,8 Tr. „ 60,4	H 7,0 „ 7,2	O 25,8 „ 25,9	N 6,4% „ 6,3%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

N-CTB-Glycyl-L-leucinate de méthyle (II-9). On dissout 1,75 g (10 mmoles) de N-CTB-glycine^{14b}) dans un mélange, refroidi à 0°, de 20 ml de chloroforme, 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine et

1,82 g (10 mmoles) de chlorhydrate de L-leucinate de méthyle³⁶), ajoute 2,15 g (10,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et laisse reposer 4 j à 0°. On filtre de la dicyclohexylurée (2,03 g), éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau à 0°, HCl 0,1N à 0°, NH₄OH 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore au vide et sèche au vide poussé. On obtient ainsi 2,2 g (73%) de N-CTB-glycyl-L-leucinate de méthyle huileux. E_{1,9}^d = 1,15 Glu; E_{6,8}^d = 1,1 His (révélation par chlore).

N-CTB-Glycyl-L-leucyl-hydrazide (II-10). On dissout 1,1 g (3,6 mmoles) de N-CTB-glycyl-L-leucinate de méthyle (II-9) dans 20 ml de méthanol, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 2 j à température ordinaire, éloigne le solvant au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., reprend le solide par de l'éther, triture, essore, lave à l'éther, sèche et obtient 1,0 g (91%) de N-CTB-glycyl-L-leucyl-hydrazide de F. 148°. [α]_D²² = -25° ± 1° (c = 2; acide acétique à 95%); -12° ± 1° (c = 2; diméthylformamide); -29° ± 1° (c = 2; méthanol). E_{1,9}⁰ = 0,9 Try; E_{6,8}⁰ = 0,3 Try (révélation par FOLIN, chlore); E_{1,9}^d = 0,92 His; E_{6,8}^d = 1,15 His (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

C ₁₈ H ₂₆ O ₄ N ₄	Calc.	C 51,7	H 8,7	O 21,2	N 18,5%
(302,4)	Tr.	,, 52,8	,, 9,1	,, 20,5	,, 18,3%

N-CBO-Glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (II-11). - a) *Par la méthode à l'anhydride mixte*. Dans 20 ml de tétrahydrofuranne on dissout 2,09 g (10 mmoles) de N-CBO-glycine³⁷) et 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine, refroidit à -10°, ajoute sous agitation 0,96 ml (10 mmoles) de chloroformiate d'éthyle, maintient 15 min à -10°, filtre, puis ajoute une solution, refroidie à 0°, de 3,5 g (10 mmoles) de bromhydrate de L-leucinate de p-nitrobenzyle³⁸) et de 2,4 ml (10 mmoles) de tributylamine dans 20 ml de tétrahydrofuranne. On garde la solution 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant au vide, purifie le résidu (4,0 g) en ajoutant⁶ jusqu'à trouble commençant, de l'éther de pétrole à sa solution dans 35 ml d'éther. Après 3 j à -20° on isole par filtration 1,67 g (36%) de N-CBO-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle de F. 65° env. [α]_D²² = -12° ± 1,0° (c = 2; acide acétique à 95%). E_{1,9}^a = 0,95 Glu; E_{6,8}^a = 1,0 His (révélation par ninhydrine et chlore).

C ₂₃ H ₂₇ O ₇ N ₃	Calc.	C 60,3	H 6,0	O 24,5	N 9,2%
(457,5)	Tr.	,, 60,4	,, 6,1	,, 24,5	,, 9,1%

b) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide*. Dans 40 ml de tétrahydrofuranne on dissout successivement 3,5 g (10 mmoles) de bromhydrate de L-leucinate de p-nitrobenzyle³⁸), 2,4 ml (10 mmoles) de tributylamine, 2,09 g (10 mmoles) de N-CBO-glycine³⁷), refroidit à 0°, ajoute 2,2 g (10,6 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, agite 3 h à temp. ordinaire, filtre de la dicyclohexylurée (2,05 g) et éloigne le solvant au vide. On purifie le résidu (4,9 g) comme décrit sous a) et obtient 2,33 g (51%) de N-CBO-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle, de mêmes propriétés que le produit décrit sous a).

c) *Par la méthode à l'ester activé*. On agite 1 j à temp. ordinaire un mélange de 12,6 g (36 mmoles) de bromhydrate de L-leucinate de p-nitrobenzyle³⁸), 50 ml de chloroforme, 5,1 ml (36 mmoles) de triéthylamine et 12 g (36 mmoles) de N-CBO-glycinate de p-nitrophényle³⁹). On évapore à sec, purifie comme ci-dessus et isole 9,7 g (59%) de N-CBO-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle, de mêmes propriétés que les produits décrits sous a) et b).

N-CBO-glycyl-L-leucinamide (II-12). - a) *Par la méthode à l'ester actif*. On agite 3 j à temp. ordinaire un mélange de 15 ml de chloroforme, 15 ml de diméthylformamide, 1,66 g (10 mmoles) de chlorhydrate de L-leucinamide⁴⁰), 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine, 3,4 g (10 mmoles) de N-CBO-glycinate de p-nitrophényle³⁹). On éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acé-

³⁶) F. 153°. [α]_D²² = +17,4° (c = 2; acide acétique à 95%); +19,5° (c = 2; méthanol); +12,7° (c = 2; eau). Obtenu par passage de HCl gazeux dans une solution étherée de la base libre préparée selon M. BRENNER & W. HUBER, *Helv.* **36**, 1114 (1953).

³⁷) M. BERGMANN & L. ZERVAS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).

³⁸) H. SCHWARZ & K. ARAKAWA, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5691 (1959).

³⁹) B. ISELIN, W. RITTEL, P. SIEBER & R. SCHWYZER, *Helv.* **40**, 373 (1957).

⁴⁰) E. L. SMITH & N. B. SLONIM, *J. biol. Chemistry* **176**, 835 (1948). Ces auteurs ont préparé l'amide dipeptidique (F. 123-124°) par amidification de l'ester dipeptidique correspondant.

tate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, Na₂CO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec et recrystallise d'un mélange de méthanol, d'éther et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 1,9 g (59%) de N-CBO-glycyl-L-leucinamide de F. 122–124°⁴⁰). $[\alpha]_D^{22} = -18^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). E_{1,9}^{Glu} = 1,1; E_{6,8}^{His} = 1,4 His.

b) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide*. On dissout 10,5 g (50 mmoles) de N-CBO-glycine³⁷) dans un mélange de 200 ml de chloroforme, 100 ml de diméthylformamide contenant 8,35 g (50 mmoles) de chlorhydrate de L-leucinamide⁴⁰) et 12 ml (50 mmoles) de tributylamine, refroidit à 0°, ajoute 12,3 g (60 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et garde la solution 1 nuit à temp. ordinaire. On filtre de la dicyclohexylurée et purifie de la même façon qu'auparavant. On obtient un produit identique avec un rendement de 60%.

N-Trityl-glycyl-L-leucinate de méthyle (II-13). A une solution, refroidie à 0°, de 18,2 g (0,100 mole) de chlorhydrate de L-leucinate de méthyle³⁶) et de 14,0 ml (0,100 mole) de triéthylamine dans 200 ml de chloroforme, on ajoute successivement 31,7 g (0,100 mole) de N-trityl-glycine⁴¹) et 22,0 g (0,107 mole) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (18,2 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave par H₂O à 0°, HCl 0,5N à 0°, NH₄OH 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par 100 ml d'éther, filtre d'un petit insoluble, ajoute 1000 ml d'éther de pétrole, garde 1 nuit à –20°, décante, lave à l'éther de pétrole et sèche au vide. On obtient 24,0 g et, par récupération de la liqueur-mère, encore 16 g, soit au total 40 g (90%) de N-trityl-glycyl-L-leucinate de méthyle. $[\alpha]_D^{22} = -9,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $-18,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). E_{1,9}^{Glu} = 1,35; E_{6,8}^{His} = 1,2 His (révélation par ninhydrine, chlore).

C ₂₈ H ₃₂ O ₃ N ₂ (444,6)	Calc.	C 75,6	H 7,3	O 10,8	N 6,3%
	Tr.	,, 75,6	,, 7,4	,, 10,6	,, 6,6%

N-Trityl-glycyl-L-leucine (II-14). On dissout 22,2 g (50,0 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucinate de méthyle (II-13) dans un mélange de 175 ml de méthanol et de 25 ml d'eau, ajoute 15 ml de NaOH 4N, agite 50 min à température ordinaire, éloigne le méthanol au vide à 30°, ajoute au résidu 250 ml d'eau, extrait 3 fois à l'éther, acidifie la solution aqueuse au pH 3 en refroidissant, et extrait par du chlorure de méthylène. On lave la solution organique par NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu huileux dans de l'éther, ajoute de l'éther de pétrole en excès et garde 2 jours à –20°. On triture, essore, lave avec de l'éther de pétrole et sèche. On obtient ainsi 13,0 g (60%) de N-trityl-glycyl-L-leucine de F. 75° env. $[\alpha]_D^{22} = -12,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $+2,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). E_{1,9}^{Glu} = 1,1; E_{6,8}^{Try} = 0,5 Try. Rf_M^G = 0,25; Rf_P^G = 0,47 (révélation par ninhydrine, chlore).

C ₂₇ H ₃₀ O ₃ N ₂ (430,5)	Calc.	C 75,3	H 7,0	O 11,1	N 6,5%
	Tr.	,, 73,5	,, 7,2	,, 11,0	,, 6,5%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-hydrazide (II-15). On dissout 17,4 g (39,0 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucinate de méthyle (II-13) dans 100 ml de méthanol, ajoute 25 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 2 j à temp. ordinaire. On essore le précipité formé, le lave avec du méthanol, sèche et obtient 9,5 g de produit de F. 187° env. La solution de méthanol est évaporée au vide; on reprend le résidu par 200 ml d'eau, triture, essore, lave à l'eau puis à l'éther, sèche et obtient encore 2,5 g de produit de F. 187° env., soit au total 12,0 g (69%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-hydrazide. Pour l'analyse on recrystallise un échantillon dans du méthanol chaud et garde 2 j à –20°. On obtient, avec un rendement de cristallisation de 70%, un produit de F. 189°. Insoluble dans le diméthylformamide. E_{1,9}^{Glu} = 0,87 His; E_{6,8}^{His} = 1,2 His (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

C ₂₇ H ₃₂ O ₂ N ₄ (444,6)	Calc.	C 73,0	H 7,3	O 7,2	N 12,6%
	Tr.	,, 72,7	,, 7,4	,, 7,8	,, 12,9%

N α -CBO-N ϵ -CTB-L-Lysyl-L- α -aminobutyrate de méthyle (II-16). On dissout 5,05 g (13,2 mmoles) de N α -CBO-N ϵ -CTB-L-lysine²⁶) dans un mélange, refroidi à 0°, de 40 ml de chloroforme, 2,02 g (13,2 mmoles) de chlorhydrate de L- α -aminobutyrate de méthyle⁴²), 1,85 ml (13,2 mmoles) de triéthylamine, ajoute 2,8 g (13,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,7 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu

⁴¹) G. AMIARD, R. HEYMÈS & L. VELLUZ, Bull. Soc. chim. France 1955, 191.

⁴²) E. KLIEGER & H. GIBIAN, Liebigs Ann. Chem. 649, 183 (1961).

dans de l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5 N à 0°, NaHCO₃ 1 N + NH₄OH 1 N, NaHCO₃, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu huileux dans 50 ml d'éther, ajoute 150 ml d'éther de pétrole et garde 1 h à -20°. On filtre le solide formé, le lave avec l'éther de pétrole et le sèche. On obtient ainsi 3,8 g (60%) de N^α-CBO-N^ε-CTB-L-lysyl-L-α-aminobutyrate de méthyle de F. 60° env. $[\alpha]_D^{25} = -18,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-9,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). E_{1,9}^a = 1,0 Try; E_{6,8}^a = 0,78 His; E_{1,9}^d = 0,96 His; E_{6,8}^d = 2,0 His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{24}H_{37}O_7N_3$	Calc.	C 60,1	H 7,8	O 23,4	N 8,8%
(479,56)	Tr.	,, 59,7	,, 7,7	,, 23,0	,, 8,9%

N-CBO-L-Phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (II-17). Un mélange de 33,6 g (80 mmoles) de N-CBO-L-phénylalaninate de *p*-nitrophényle⁴³⁾, 14,6 g (80 mmoles) de chlorhydrate de L-isoleucinate de méthyle⁴³⁾ et de 11,2 ml (80 mmoles) de triéthylamine dans 150 ml de chloroforme est laissé 3 j à temp. ordinaire, puis le solvant est évaporé au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle additionné d'un peu d'eau, lave par eau, HCl 1 N, NaHCO₃, eau, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, agite le résidu avec de l'éther, refroidit à -20°, essore le précipité, le lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 26,3 g (76%) de N-CBO-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 106°. $[\alpha]_D^{25} = +1,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3$; acide acétique à 95%); $-4,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3$; diméthylformamide); $-10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3$; méthanol). E_{1,9}^a = 0,95 Glu; E_{6,8}^a = 0,90 His (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{24}H_{30}O_5N_2$	Calc.	C 67,6	H 7,1	O 18,7	N 6,6%
(426,5)	Tr.	,, 67,9	,, 7,5	,, 18,5	,, 6,6%

En employant le N-CBO-L-phénylalanine de trichloro-2,4,5-phényle au lieu du N-CBO-L-phénylalaninate de *p*-nitrophényle, on obtient le même produit avec un rendement de 83%.

Trifluoracétate de L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (II-18). Un mélange de 1,90 (4,3 mmoles) de N-CTB-L-phénylalaninate de trichloro-2,4,5-phényle (I-30), 0,78 g (4,3 mmoles) de chlorhydrate de L-isoleucinate de méthyle⁴³⁾ et 0,60 ml (4,3 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de chloroforme est agité 1 nuit à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par eau à 0°, HCl 0,5 N à 0°, NaCl aq. 30%, NaHCO₃ 1 N, NaCl aq. 30% et sèche sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant au vide et séchage au vide poussé, on obtient 2,5 g d'huile, soluble dans l'éther de pétrole à température ordinaire. Après scission du produit par l'acide trifluoroacétique pendant 1 h à temp. ordinaire, évaporation du solvant, trituration du résidu successivement dans de l'éther de pétrole et de l'éther, essorage, lavage à l'éther et séchage, on obtient 0,90 g (50%) de trifluoracétate de L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = +19,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $+10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol); $+2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). E_{1,9}⁰ = 0,95 Glu; E_{6,8}⁰ = 1,0 His (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{18}H_{25}O_5N_2F_3$	Calc.	C 53,2	H 6,2	N 6,9	F 14,0%
(406,4)	Tr.	,, 53,2	,, 6,0	,, 8,4	,, 14,0%

N-CTB-L-Prolyl-L-sérinate de méthyle (II-19). A une solution, refroidie à 0°, de 3,11 g (20 mmoles) de chlorhydrate de L-sérinate de méthyle¹⁵⁾ et 2,8 ml (20 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml de chloroforme, on ajoute 4,3 g (20 mmoles) de N-CTB-L-proline^{14b)} puis 4,3 g (20,8 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, laisse 4 h à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (3,9 g), éloigne le solvant au vide, reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, agite 1 h à température ordinaire, filtre du chlorhydrate de triéthylamine et éloigne le solvant au vide. Le résidu semi-solide est redissous dans 40 ml d'éther et précipité par de l'éther de pétrole; on garde le mélange 1 nuit à -20°, décante, lave avec de l'éther de pétrole et sèche. Le produit obtenu (6 g) est purifié par précipitation de sa solution dans 80 ml d'éther par de l'éther de pétrole en excès. On obtient ainsi 5 g (79%) de N-CTB-L-prolyl-L-sérinate de méthyle. E_{1,9}^d = 1,1 Glu; E_{6,8}^d = 1,5 His (révélation par isatine, chlore).

$C_{14}H_{24}O_6N_2$	Calc.	C 53,2	H 7,7	O 30,3	N 8,9%
(316,4)	Tr.	,, 53,2	,, 7,9	,, 29,7	,, 9,0%

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20). On dissout 4,5 g (14,2 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-sérinate de méthyle (II-19) dans 50 ml de méthanol refroidi à 0°, ajoute 10 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 3 j à -20°, évapore le solvant au vide, ajoute un mélange d'alcool

⁴³⁾ CH. RESSLER & V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 79, 4511 (1957).

et de benzène, évapore au vide et sèche la masse obtenue au vide poussé en présence de H_2SO_4 conc. On cristallise d'un mélange de méthanol, d'éther et d'éther de pétrole. Après un séjour d'une nuit à -20° , essorage et séchage, on obtient 3,5 g (78%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide de F. 80° (déc.). Très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -75^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-47,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-69^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par FOLIN, chlore); $E_{1,9}^d = 0,96$ His; $E_{6,8}^d = 1,3$ His (révélation par isatine, FOLIN, chlore).

$C_{13}H_{24}O_5N_4$	Calc. C 49,3	H 7,7	O 25,3	N 17,7%
(316,4)	Tr. „ 49,3	„ 8,2	„ 24,9	„ 17,6%

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-21). On dissout 4,4 g (20 mmoles) d'acide N-benzyl-L-pyroglytamique³³) dans 80 ml de chloroforme, ajoute 5,2 g (20 mmoles) de N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle²⁸), refroidit la solution à 0° , ajoute 4,2 g (20,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0° , filtre de la dicyclohexylurée (4,1 g), éloigne le solvant au vide; on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N à 0° , NH_4OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 , concentre la solution à 100 ml env., chauffe à reflux pour redissoudre, garde la solution 3 jours à -20° , filtre le précipité formé, sèche et obtient ainsi 7,7 g (84%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 132° . $[\alpha]_D^{22} = +5,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-3,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,05$ Try; $E_{6,8}^d = 0,86$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{24}H_{35}O_6N_3$	Calc. C 62,5	H 7,7	O 20,8	N 9,1%
(461,54)	Tr. „ 62,7	„ 7,7	„ 20,8	„ 9,0%

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (II-22). On dissout 5 g (10,8 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-21) dans 40 ml de méthanol, ajoute 10 ml d'hydrate d'hydrazine, garde 28 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau au vide, triture le résidu dans l'éther, filtre, lave avec de l'éther et recristallise le produit solide à partir de méthanol/éther. On obtient ainsi 4,17 g (83%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 170° env. (déc.). $[\alpha]_D^{22} = +4,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $+3,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,76$ Try; $E_{6,8}^0 = 0$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 1,2$ Glu; $E_{6,8}^d = 0,77$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{23}H_{35}O_5N_5$	Calc. C 59,9	H 7,7	O 17,3	N 15,2%
(461,55)	Tr. „ 59,9	„ 7,7	„ 17,4	„ 15,2%

N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-proline (II-23). On dissout 41,4 g (121 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglytamate de *p*-nitrophényle (I-31) dans un mélange de 160 ml de tétrahydrofurane et 40 ml d'eau contenant 14,5 g (126 mmoles) de L-proline, ajoute par portions, en 2 h, 30 ml de NaOH 4N, agite 6 h et garde 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore au vide, reprend le résidu par de l'eau, amène à pH 8 avec NaOH 1N et extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. On acidifie la solution aqueuse à pH 2 et l'extrait 4 fois par du chlorure de méthylène, qu'on lave ensuite 1 fois par NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et évapore au vide. Le produit obtenu est cristallisé par dissolution dans du tétrahydrofurane chaud et addition d'éther. On obtient ainsi 21 g (55%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-proline de F. 172° . $[\alpha]_D^{22} = -76^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-75^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{17}H_{20}O_4N_2$	Calc. C 64,5	H 6,4	O 20,2	N 8,9%
(316,4)	Tr. „ 64,7	„ 6,6	„ 20,3	„ 8,9%

N-CBO-L-Pyroglyutamyl-L-proline (II-24). On suspend 28,0 g (73 mmoles) de N-CBO-L-pyroglytamate de *p*-nitrophényle⁴²) dans un mélange de 150 ml de tétrahydrofurane, 30 ml d'eau et 9,2 g (80 mmoles) de L-proline; on ajoute ensuite, en 20 min et à 25° , 40 ml de NaOH 2N, agite le mélange 1 nuit à 25° puis évapore jusqu'à obtention d'un sirop, ajoute 200 ml d'eau et extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est acidifiée à pH 2 par HCl 4N et extraite 4 fois par du chlorure de méthylène; la solution organique est lavée 1 fois par une solution de NaCl à 30%, séchée sur Na_2SO_4 , puis on éloigne le solvant au vide, reprend le résidu sirupeux par 150 ml d'éther, agite, refroidit et filtre du solide formé. On recristallise du chlorure de méthylène et de l'éther, en laissant à -20° 1 nuit, et obtient 15,0 g (57%) de N-CBO-L-pyroglyutamyl-L-proline de

F. 198°. $[\alpha]_D^{22} = -107^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-78,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^a = 0,29$ Try; $E_{5,8}^a = 0,8$ Glu (révélation par chlore).

$C_{18}H_{26}O_6N_2$	Calc. C 60,0	H 5,6	O 26,6	N 7,8%
(360,4)	Tr. „ 60,2	„ 5,5	„ 26,1	„ 8,0%

L-Pyroglutamyl-L-proline (II-25). On hydrogène 12,0 g (33,3 mmoles) de N-CBO-L-pyroglutamyl-L-proline (II-24) dissous dans 130 ml de méthanol, en présence de 3 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN²⁹, préhydrogéné; après 1 h $\frac{1}{2}$ d'hydrogénation, on filtre sur Hyflo-Supercel et évapore au vide. On cristallise du chlorure de méthylène et de l'éther et obtient 7,15 g (95%) de L-pyroglutamyl-L-proline de F. 180°, soluble dans l'eau et insoluble dans l'acétate d'éthyle. $[\alpha]_D^{22} = -178^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-100,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-100,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,29$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,8$ Glu (révélation par chlore).

$C_{10}H_{14}O_4N_2$	Calc. C 53,1	H 6,2	O 28,3	N 12,4%
(226,2)	Tr. „ 52,8	„ 6,5	„ 28,0	„ 12,1%

N-CTB-L-Séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-26). On dissout 2,45 g (11,2 mmoles) de N-CTB-L-séryl-hydrazide⁴⁴) dans 30 ml de HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 11,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 6 min, du NaHCO₃ solide puis du Na₂CO₃ solide jusqu'à pH 8 env. On extrait l'azide par de l'acétate d'éthyle à -5° , sèche la solution organique sur Na₂SO₄, concentre à petit volume et ajoute 3,00 g (11,5 mmoles) de N^e-CTB-L-lysinate de méthyle²⁶). On garde le mélange 6 h à 0° puis 3 j à temp. ordinaire, lave la solution par HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, dissout le résidu gommeux dans 25 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde le mélange 1 nuit à -20° , triture, essore le solide obtenu et le sèche au vide poussé à temp. ordinaire. On obtient ainsi 3,6 g (72%) de N-CTB-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 45–50°, très hygroscopique. $[\alpha]_D^{22} = -13^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ His; $E_{5,8}^d = 1,9$ His (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{20}H_{37}O_8N_3$	Calc. C 53,6	H 8,3	O 28,6	N 9,4%
(447,5)	Tr. „ 53,4	„ 8,6	„ 28,9	„ 9,4%

N-CTB-L-Séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (II-27). On dissout 3,5 g (7,8 mmoles) de N-CTB-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-26) dans 30 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 20 h à température ordinaire, évapore le solvant au vide, ajoute du benzène (le produit cristallise), évapore au vide, sèche le produit solide au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., triture dans l'éther, redissout le solide dans 50 ml de méthanol chaud, ajoute 1 volume d'éther et garde le mélange 1 nuit à -20° ; on filtre le solide obtenu, lave à l'éther et sèche au vide poussé à 45°. On obtient ainsi 2,6 g (75%) de N-CTB-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 160–162°. $[\alpha]_D^{22} = -21,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,83$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par FOLIN, chlore); $E_{1,9}^d = 1,1$ His; $E_{5,8}^d = 1,7$ His (révélation par ninhydrine, FOLIN, chlore).

$C_{19}H_{37}O_7N_5$	Calc. C 51,1	H 8,3	O 25,0	N 15,7%
(447,5)	Tr. „ 50,9	„ 8,6	„ 24,9	„ 15,7%

(N-CBO-L-Séryl-N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (II-28). On dissout 3,1 g (8,3 mmoles) de (N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (I-21) dans 50 ml de chloroforme contenant 2,0 g (8,3 mmoles) de N-CBO-L-sérine¹⁸), refroidit à 0°, ajoute 1,75 g (8,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (1,45 g) et évapore le solvant au vide. On dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave par l'eau à 0°, HCl 0,1N à 0°, NaCl aq. 30%, NH₄OH 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et éloigne le solvant au vide. On agite le solide obtenu avec 50 ml d'éther, refroidit à -20° , essore, lave à l'éther, sèche et obtient ainsi 3,8 g (77%) de produit fondant à env. 120° (déc.). On le recristallise par dissolution dans 30 ml d'acétate d'éthyle chaud, addition de 70 ml d'éther et séjour de 4 jours à -20° . Les cristaux formés sont isolés, lavés à l'éther et séchés. On obtient ainsi 3,3 g (66%) de (N-CBO-L-séryl-N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide de F. 105–115° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-22,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 0,8$ Try.

$C_{28}H_{43}O_9N_5$	Calc. C 56,6	H 7,3	O 24,3	N 11,8%
(593,7)	Tr. „ 57,4	„ 7,3	„ 24,5	„ 11,7%

⁴⁴) B. ISELIN & R. SCHWYZER, *Helv.* 44, 169 (1961).

N-CBO-L-Séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-29). On dissout 2,4 g (10 mmoles) de N-CBO-L-sérine¹⁵) dans 40 ml de chloroforme contenant 2,6 g (10 mmoles) de N^e-CTB-L-lysinate de méthyle²⁶), refroidit à 0° et ajoute 2,1 g (10,2 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide. On garde la solution 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,05 g), évapore, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N à 0°, eau, NaCl aq. 30%, NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, sèche au vide poussé, reprend le résidu huileux par 20 ml d'éther, agite à temp. ordinaire 15 min, garde 1 h à -20°, essore et lave à l'éther le solide qui s'est formé. On obtient ainsi 3,6 g (75%) de N-CBO-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 100–102°. Après recristallisation à partir d'acétate d'éthyle chaud/éther, on obtient 3,0 g (62%) de produit de F. 103°. $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ Try; $E_{1,9}^a = 0,87$ His (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{28}H_{35}O_3N_3$	Calc.	C 57,4	H 7,3	O 26,6	N 8,7%
(481,5)	Tr.	,, 57,4	,, 7,5	,, 26,6	,, 8,6%

N-Trityl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (II-30). A une solution, refroidie à 0°, de 13,5 g (40,8 mmoles) de chlorhydrate de N^e-CBO-L-lysinate de méthyle⁴⁵) et 9,75 ml (40,8 mmoles) de tri-*n*-butylamine dans 250 ml de chloroforme, on ajoute 14,0 g (40,5 mmoles) de N-trityl-L-sérine¹⁷), agite jusqu'à dissolution et ajoute 8,6 g (41,7 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide; on laisse reposer une nuit à 0°, éloigne la dicyclohexylurée (7,25 g) et évapore le solvant au vide; on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, refroidit à 0° et lave rapidement par HCl 0,3N à 0°, H₂O à 0°, NaCl aq. 30%, NH₄OH 0,5N, eau, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec, secoue le résidu avec 150 ml d'éther, refroidit, sépare le solide formé et le lave avec de l'éther. Par recristallisation de l'acétate d'éthyle chaud additionné de 2 volumes d'éther, séjour d'une nuit à -20°, filtration, lavage à l'éther et séchage, on obtient 15,2 g (60%) de N-trityl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle de F. 102°. Une deuxième fraction (2,0 g, F. 102°) est obtenue à partir de la liqueur-mère. (Rend. total 67%). $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-40,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,0$ Try; $E_{5,8}^c = 0,9$ His.

$C_{37}H_{41}O_6N_3$	Calc.	C 71,2	H 6,6	O 15,4	N 6,7%
(623,7)	Tr.	,, 71,0	,, 6,9	,, 15,5	,, 6,5%

(L-Séryl-N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (II-31). On hydrogène 3,00 g (5,05 mmoles) de (N-CBO-L-séryl-N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide (II-28) dissous dans 100 ml de méthanol en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN²⁹), préhydrogéné. Après 3 h on filtre sur Hyflo-Supercel, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans 25 ml de chlorure de méthylène, ajoute de l'éther jusqu'à début de trouble, garde la solution 6 h à -20°, essore le précipité, lave à l'éther, sèche et obtient 0,85 g (37%) de (L-séryl-N^e-CCP-L-lysyl)-1-(CTB)-2-hydrazide de F. 75° (déc.). On récupère de la liqueur-mère, après évaporation du solvant et trituration du résidu avec de l'éther, 1,3 g de produit identique, soit au total 2,15 g (93%). $[\alpha]_D^{25} = -22,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-14,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-24,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 0,89$ Try; $E_{5,8}^d = 0,57$ His; $E_{1,9}^d = 1,2$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,74$ His (révélation par ninhydrine, chlore, FOLIN).

$C_{26}H_{37}O_7N_5$	Calc.	C 52,3	H 8,1	O 24,4	N 15,2%
(459,5)	Tr.	,, 52,2	,, 8,3	,, 24,7	,, 15,0%

L-Séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-32). On hydrogène 2,6 g (5,4 mmoles) de N-CBO-L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle (II-29) dissous dans 100 ml de méthanol, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN²⁹), préhydrogéné. Après 1 h, l'hydrogénation est terminée. On filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore le solvant au vide, triture le résidu sirupeux dans l'éther puis dans l'éther de pétrole, décante, sèche et obtient 1,85 g (99%) de L-séryl-N^e-CTB-L-lysinate de méthyle sous forme d'une mousse très hygroscopique. $E_{1,9}^d = 0,97$ Try; $E_{5,8}^d = 0,83$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

L-Séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (II-33). On suspend 7,00 g (11,2 mmoles) de N-trityl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (II-30) dans un mélange de 80 ml d'eau et de 80 ml d'acide acétique, élève la température à 92–93° en 15–20 min, refroidit ensuite à 0°, ajoute 80 ml d'eau glacée, filtre du triphénylcarbinol formé, évapore la solution au vide, reprend le résidu par 20 ml

⁴⁵) R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, R. L. HUGUENIN, P.-A. JAQUENOUD & ED. SANDRIN, *Helv.* 41, 1867 (1958).

d'eau froide, ajoute NH_4OH 4N jusqu'à pH 10 et extrait la solution aqueuse 3 fois par du chlorure de méthylène. On lave la solution organique par NaCl aq. à 30%, sèche sur Na_2SO_4 puis évapore au vide. On reprend le résidu par 20 ml d'éther, et, après séjour de 1 h à 0°, essorage, lavage à l'éther et séchage, on obtient 3,35 g (78,5%) de L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle de F. 78–80°. Très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = +2,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-7,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $Rf_M = 0,9$; $Rf_A = 0,9$; $Rf_P = 0,72$. $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,9$ His (révélation par ninhydrine, chlore).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_3$ (381,4)	Calc. C 56,7	H 7,1	O 25,1	N 11,0%
	Tr. „ 56,9	„ 7,3	„ 25,0	„ 10,9%

Ce dipeptide n'est pas stable et forme la dicétopipérazine correspondante de F. 185°. $[\alpha]_D^{25} = -23,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-35,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 1,4$ His.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_3$ (349,3)	Calc. C 58,3	H 6,6	O 22,9	N 12,1%
	Tr. „ 57,7	„ 6,7	„ 22,8	„ 12,3%

N-CBO-L-Séryl-L-norleucinate de méthyle (II-34). On dissout 2,63 g (11 mmoles) de N-CBO-L-sérine¹⁵⁾ dans un mélange, refroidi à 0°, de 40 ml de chloroforme, 2,0 g (11 mmoles) de chlorhydrate de L-norleucinate de méthyle⁴⁶⁾, 1,54 ml (11 mmoles) de triéthylamine, ajoute 2,34 g (11,3 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 5 h à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,3 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H_2O , HCl 0,5N, NaCl aq. 30%, NaHCO_3 1N et NH_4OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 , évapore le solvant au vide, redissout dans 20 ml d'acétate d'éthyle chaud, ajoute 150 ml d'éther et 300 ml d'éther de pétrole, garde le mélange 1 nuit à -20° , essore le précipité, le lave par de l'éther de pétrole et obtient 3,0 g (74%) de N-CBO-L-séryl-L-norleucinate de méthyle de F. 71°. le F. demeurant inchangé par recristallisation à partir d'acétate d'éthyle/éther de pétrole. $[\alpha]_D^{25} = -9,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-3,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-19,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 0,87$ His; $E_{1,9}^h = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^h = 1,0$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$ (366,4)	Calc. C 59,0	H 7,2	O 26,2	N 7,6%
	Tr. „ 59,0	„ 6,9	„ 26,0	„ 7,4%

N-CBO-L-Séryl-L-norvalinate de méthyle (II-35). On dissout 3,6 g (15 mmoles) de N-CBO-L-sérine¹⁵⁾ dans un mélange refroidi à 0° de 50 ml de chloroforme, 2,52 g (15 mmoles) de chlorhydrate de L-norvalinate de méthyle⁴⁷⁾, 2,1 ml (15 mmoles) de triéthylamine, ajoute 3,2 g (15,5 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,8 g), éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5N, NH_4OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 , éloigne le solvant au vide, recristallise le produit solide obtenu, par addition de 150 ml d'éther à sa solution dans 25 ml d'acétate d'éthyle bouillant, garde 1 nuit à -20° , filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 3,87 g (69%) de N-CBO-L-séryl-L-norvalinate de méthyle de F. 70° env. $[\alpha]_D^{25} = -15,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-5,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-23,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Glu; $E_{5,8}^0 = 0,95$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$ (352,4)	Calc. C 57,9	H 6,9	O 27,2	N 8,0%
	Tr. „ 58,0	„ 6,9	„ 27,0	„ 7,8%

III. Dérivés de tripeptides

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-alaninate de méthyle (III-1). On dissout 3,5 g (10 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (II-2) dans un mélange, refroidi à -5° , de 40 ml d'eau et 9 ml de HCl 1N, ajoute 10,5 ml de NaNO_2 1N, agite 10 min à -5° , ajoute du Na_2CO_3 et du NaHCO_3 solides jusqu'à pH 8–9, extrait plusieurs fois l'azide formé avec de l'acétate d'éthyle à 0°, lave les solutions organiques réunies avec NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et filtre dans une

⁴⁶⁾ H. M. FLOWERS & W. S. REITH, *Biochem. J.* 53, 657 (1953).

⁴⁷⁾ Préparé par la méthode au chlorure de thionyle (cf. ³⁸⁾); rendement 82%. F. 111°. $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%); $+15^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 4$; eau).

solution refroidie à 0° de 1,4 g (10 mmoles) de chlorhydrate de L-alaninate de méthyle⁴⁸) et 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine dans 10 ml de diméthylformamide. On concentre au vide à 20 ml, agite 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5N à 0°, NaCl aq. 30%, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle bouillant, ajoute 150 ml d'éther, garde la solution 1 nuit à 0°, filtre les cristaux formés et obtient ainsi après séchage au vide 2,1 g (50%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alaninate de méthyle de F. 167°. $[\alpha]_D^{22} = -32,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-27,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,9$ Glu; $E_{6,8}^d = 1,0$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{21}H_{31}O_6N_3$	Calc. C 59,9	H 7,4	O 22,8	N 10,0%
(421,5)	Tr. „ 60,0	„ 7,7	„ 23,1	„ 10,0%

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-hydrazide (III-2). On dissout 2,0 g (4,7 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alaninate de méthyle (III-1) dans 20 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 20 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène et évapore à nouveau au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le solide dans 30 ml de méthanol chaud, ajoute 150 ml d'éther, garde le mélange 1 nuit à -20° , filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient ainsi 1,4 g (70%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-hydrazide de F. 230° (avec préfusion à 178° env.). $[\alpha]_D^{22} = -26,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-19,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,85$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,8$ His; $E_{6,8}^d = 0,95$ His (révélation par chlore, ninhydrine et FOLIN).

$C_{20}H_{31}O_5N_5$	Calc. C 57,0	H 7,4	O 19,0	N 16,6%
(421,5)	Tr. „ 56,7	„ 7,9	„ 18,7	„ 16,9%

N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide (III-3). Un mélange de 610 mg (1,5 mmole) de trifluoracétate de L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (II-18), 0,21 ml (1,50 mmole) de triéthylamine et 470 mg (1,50 mmole) de N-CTB-L-alaninate de *p*-nitrophényle (I-4) dans 10 ml de chloroforme est laissé 3 j à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau à 0°, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide et sèche au vide poussé. On dissout le 0,8 g d'ester tripeptidique ainsi obtenu dans 10 ml de méthanol, ajoute 2,5 ml d'hydrate d'hydrazine et garde la solution 5 j à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., reprend le solide par de l'eau à 0°, acidifie à pH 1, filtre, neutralise le filtrat à pH 7,5 env. par NaOH 1N, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche au vide poussé. On obtient ainsi 350 mg (51%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide de F. 250° env. (avec préfusion à 200°). $[\alpha]_D^{22} = -26,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-23^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,75$ Try (révélation par FOLIN, chlore); $E_{1,9}^d = 1,2$ His; $E_{6,8}^d = 0,77$ His (révélation par ninhydrine, FOLIN, chlore).

$C_{23}H_{37}O_5N_5$	Calc. C 59,6	H 8,1	O 17,3	N 15,1%
(463,6)	Tr. „ 59,6	„ 8,3	„ 17,3	„ 15,1%

N-CBO-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle (III-4). – a) *Par la méthode à l'azide*. On dissout 1,54 g (4,00 mmoles) de N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (II-4) dans un mélange, refroidi à -5° , de 8 ml d'acide acétique, 10 ml d'eau et 3,5 ml de HCl 4N, ajoute 4,5 ml de NaNO₂ 1N, laisse à -5° encore 6 min, précipite par adjonction de K₂CO₃ 50% et de 10 ml d'eau, essore le précipité, lave par eau à 0°, K₂CO₃ 2N à 0°, eau à 0°, dissout dans un mélange à 0° de 10 ml de diméthylformamide et 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche sur Na₂SO₄, filtre dans une solution de 730 mg (4,0 mmoles) de chlorhydrate de L-isoleucinate de méthyle⁴³) et de 0,56 ml (4,00 mmoles) de triéthylamine dans 8 ml de diméthylformamide, garde la solution 1/2 h à 0° puis 2 j à temp. ordinaire. On évapore au vide à 60°, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, eau, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, cristallise de 70 ml d'acétate d'éthyle chaud/éther (1:1), garde 1 nuit à -20° , essore les cristaux formés, lave avec de l'éther, sèche et obtient ainsi 1,25 g (63%) de N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle de F. 152° (avec préfusion à 130°). $[\alpha]_D^{22} = -20,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acé-

⁴⁸) H. ZAHN & H. SCHÜSSLER, Liebig's Ann. Chem. 641, 176 (1961).

tique à 95%); $-18,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-41^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^a = 1,1$ Try; $E_{5,8}^a = 1,0$ His (révélation par ninhydrine, chlore).

$C_{27}H_{35}O_6N_3$	Calc.	C 65,2	H 7,1	O 19,3	N 8,5%
(495,6)	Tr.	„ 64,9	„ 7,2	„ 19,6	„ 8,6%

b) *Par la méthode à l'ester actif.* Un mélange de 5,07 (14,3 mmoles) de N-CBO-L-alaninate de *p*-nitrophényle³⁵), 5,35 g (14,3 mmoles) de bromhydrate de L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle⁴⁹) et de 3,40 ml (14,3 mmoles) de tributylamine dans 45 ml d'acétate d'éthyle est gardé 3 j à température ordinaire. Après lavages et cristallisation comme indiqué sous a), on obtient 5,35 g (75%) de N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle ayant les mêmes propriétés que le produit préparé selon a).

c) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide.* Dans un mélange de 20,05 g (53,7 mmoles) de bromhydrate de L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle⁴⁹) 7,7 ml (55 mmoles) de triéthylamine et 12 g (54 mmoles) de N-CBO-L-alanine²⁹) dans 130 ml de chloroforme refroidi à 0°, on ajoute 11,8 g (57,2 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (11,0 g), éloigne le solvant au vide, lave par eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant au vide, reprend le résidu par l'éther, agite, refroidit à 0°, essore le solide et le lave à l'éther. On recrystallise par dissolution dans 250 ml d'acétate d'éthyle bouillant, adjonction de 1½ volume d'éther et séjour d'une nuit à -20°. Après essorage des cristaux, lavage et séchage, on obtient 21,5 g (80%) de N-CBO-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucinate de méthyle ayant les mêmes propriétés que les produits préparés selon a) et b).

N-CTB-L-Alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-5). On dissout 2,7 g (7,9 mmoles) de L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-32) dans un mélange refroidi à 0° de 20 ml de chloroforme et 2 ml d'acétonitrile contenant 1,5 g (7,9 mmoles) de N-CTB-L-alanine, ajoute 1,7 g (8,2 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (1,6 g), éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans l'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde la solution 1 nuit à -20°, filtre du solide formé et obtient ainsi après séchage au vide 3,15 g (77%) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 60° env. $[\alpha]_D^{22} = -28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-11^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 0,75$ His; $E_{5,8}^d = 1,55$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{23}H_{42}O_9N_4$	Calc.	C 53,3	H 8,2	O 27,8	N 10,8%
(518,6)	Tr.	„ 53,5	„ 8,8	„ 27,0	„ 10,7%

N-CTB-L-Alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-6). On dissout 3,0 g (5,8 mmoles) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-5) dans 30 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 22 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène et évapore à nouveau au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le solide dans 30 ml de méthanol, ajoute de l'éther, garde le mélange 1 nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient ainsi 2,25 g (75%) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 162°. $[\alpha]_D^{22} = -31,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-5,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-28,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,75$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 1,0$ His; $E_5^d = 1,7$ His (révélation par chlore, ninhydrine et FOLIN).

$C_{23}H_{42}O_8N_6$	Calc.	C 51,0	H 8,2	O 24,7	N 16,2%
(518,6)	Tr.	„ 50,5	„ 8,5	„ 24,5	„ 16,2%

N-CTB-L-Asparaginy-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-7). On dissout 3,5 g (10 mmoles) de N-CTB-L-asparaginate de *p*-nitrophényle (I-8) dans un mélange de 35 ml de diméthylformamide, 3,3 g (10 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-5) et 1,5 ml (10,7 mmoles) de triéthylamine. On agite la solution 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H₂O à 0°, HCl 0,5N à 0°, NaCl aq. 30%, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide et

⁴⁹) Obtenu par traitement pendant 1 h à 20° du N-CBO-L-phénylalanyl-L-alaninate de méthyle (II-17) par une solution 2N de HBr dans l'acide acétique, évaporation au vide et addition d'éther.

obtient un produit solide, qui est recristallisé de 150 ml d'acétate d'éthyle chaud. Après séjour de 4 h à -20° , on filtre, lave avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther (1:1), sèche au vide et obtient ainsi 2,42 g (52%) de N-CTB-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 174° . Un échantillon recristallisé encore une fois de la même façon pour l'analyse donne un F. de 176° . $[\alpha]_D^{25} = +1,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-22,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,0$ Try; $E_{5,8}^d = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{22}H_{32}O_7N_4$ (464,5)	Calc. C 56,9 Tr. „ 57,1	H 6,9 „ 7,1	O 24,1 „ 24,1	N 12,1% „ 11,6%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

On obtient un produit identique en utilisant le N-CTB-L-asparaginate de trichloro-2,4,5-phényle (I-9) au lieu du N-CTB-L-asparaginate de *p*-nitrophényle.

N-CTB-L-Asparaginy-l-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (III-8). On dissout 3,4 g (7,3 mmoles) de N-CTB-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-7) dans 80 ml de méthanol chaud, refroidit la solution à 25° , ajoute 8 ml d'hydrate d'hydrazine et garde le mélange 42 h à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide, ajoute du méthanol au résidu, évapore à nouveau, ajoute du benzène, évapore au vide, puis sèche au vide poussé en présence de H_2SO_4 conc. Le résidu est trituré dans de l'éther et le solide formé est filtré, suspendu dans 200 ml d'acétate d'éthyle chaud, filtré, lavé avec 100 ml d'acétate d'éthyle puis séché au vide poussé. On obtient ainsi 2,6 g (76%) de N-CTB-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide de F. 212° . $[\alpha]_D^{25} = -26,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-51,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,8$ Try; $E_{5,8}^d = 0,8$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 1,2$ Glu; $E_{5,8}^d = 0,85$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{21}H_{32}O_6N_6$ (464,5)	Calc. C 54,2 Tr. „ 53,9	H 6,9 „ 7,0	O 20,6 „ 20,7	N 18,1% „ 18,0%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-CBO-L-Asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-9). Dans un mélange de 60 ml de tétrahydrofurane, 3 ml de diméthylformamide et 3 ml d'eau, on dissout 5,82 g (15,0 mmoles) de N-CBO-L-asparaginate de *p*-nitrophényle^{10b}, 4,97 g (15,0 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-5) et 2,12 ml (15,0 mmoles) de triéthylamine. Le produit commence à précipiter immédiatement. Après agitation de 1 j à temp. ordinaire, on évapore jusqu'à obtention d'un sirop, reprend par de l'acétate d'éthyle et de l'eau, agite, essore le solide, lave à l'eau, puis à l'acétate d'éthyle et recristallise de 2 l d'éthanol bouillant. On obtient ainsi 5,1 g (68%) de N-CBO-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 217° . $[\alpha]_D^{25} = +3,0^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^a = 1,05$ Try; $E_{5,8}^a = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{25}H_{30}O_7N_4$ (498,6)	Calc. C 60,1 Tr. „ 60,4	H 6,0 „ 6,1	O 22,4 „ 22,2	N 11,2% „ 11,4%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

N-CBO-L-Asparaginy-l-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (III-10). On suspend 4 g (8 mmoles) de N-CBO-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-9) dans 80 ml de méthanol, ajoute 12 ml d'hydrate d'hydrazine, chauffe à reflux 4 h, refroidit, essore le solide, lave à l'eau puis avec du méthanol et sèche. On obtient ainsi 2,5 g (62%) de N-CBO-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide de F. $250-252^{\circ}$ (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -24,5^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^a = 1,1$ Glu; $E_{5,8}^a = 0,9$ His (révélation par ninhydrine, FOLIN, chlore).

$C_{24}H_{30}O_6N_6$ (498,6)	Calc. C 57,7 Tr. „ 57,9	H 6,1 „ 6,2	O 19,2 „ 19,0	N 16,9% „ 16,8%
---------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

L-Asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11). On dissout 10,6 g (21,2 mmoles) de N-CBO-L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-9) dans 150 ml de solution 2N de HBr dans l'acide acétique, garde le mélange 1 h à temp. ordinaire, évapore au vide, reprend le sirop obtenu par de l'éther, triture, refroidit à 0° , filtre et sèche. Le produit solide est dissous dans de l'eau et traité par la résine IRA-410 libre. On évapore la solution aqueuse au vide, reprend par du benzène et de l'éthanol, évapore à nouveau puis sèche au vide poussé. On recristallise le produit obtenu de 80 ml de méthanol bouillant et de 400 ml d'éther, garde 3 j à -20° , filtre, lave le solide formé par l'éther et sèche. On obtient ainsi 4,65 g (60%) de L-asparaginy-l-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 125° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = +20,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%);

-20,0° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide); -22,5° ± 1° ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,84$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{17}H_{24}O_5N_4$ Calc. C 55,9 H 6,6 O 22,0 N 15,4%
(364,4) Tr. ,, 55,2 ,, 6,9 ,, 21,7 ,, 15,3%

N-CBO-O β -Benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-12). On dissout 1,07 g (3,0 mmoles) de N-CBO- β -L-aspartate de benzyle²⁵) dans un mélange, refroidi à 0°, de 1,0 g (3,0 mmoles) de bromhydrate de L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (II-5), 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 20 ml de chloroforme, ajoute 0,65 g (3,15 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (0,6 g), éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par l'eau, HCl 1N, NaHCO₃ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec au vide. On triture le solide obtenu par 50 ml d'éther, agite, essore et sèche. On obtient ainsi 1,65 g (96%) de N-CBO-O β -benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 149°. $[\alpha]_D^{25} = +0,2 \pm 1,0$ ° ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,95$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{92}H_{95}O_8N_3$ Calc. C 65,2 H 6,0 O 21,7 N 7,1%
(589,6) Tr. ,, 65,2 ,, 5,8 ,, 20,8 ,, 7,5%

L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-13). On hydrogène pendant 4 h 11 g (18,7 mmoles) de N-CBO-O β -benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-12), dissous dans 200 ml de méthanol et 12 ml d'eau, en présence de 3 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN²⁹), préhydrogéné. On ajoute ensuite 200 ml de tétrahydrofurane bouillant, filtre sur Hyflo-Supercel, évapore à sec au vide, sèche au vide poussé et obtient 6,4 g (95%) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 150° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = +8,0 \pm 1$ ° ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,95$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{17}H_{22}O_6N_3$ Calc. C 56,0 H 6,1 O 26,3 N 11,5%
(364,4) Tr. ,, 56,3 ,, 6,7 ,, 25,7 ,, 11,3%

N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-14). On dissout 4,0 g (11 mmoles) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-13) dans 100 ml de diméthylformamide contenant 1,55 ml (11 mmoles) de triéthylamine, ajoute 8 g (33 mmoles) de carbonate mixte de *t*-butyle et *p*-nitrophényle, agite 3 j à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu par NaHCO₃ 1N, extrait 3 fois avec de l'éther, acidifie à pH 2 env. la solution aqueuse refroidie à 0°, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique avec NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, concentre la solution, ajoute de l'éther, garde 1 nuit à -20°, filtre du précipité formé, lave avec de l'éther, sèche et obtient ainsi 1,8 g (35%) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 80-85° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -9,0 \pm 1$ ° ($c = 2$; acide acétique à 95%); -24,5° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

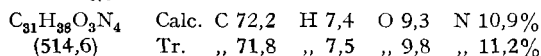
$C_{22}H_{30}O_8N_3$ (464,5) Calc. C 57,0 H 6,5 N 9,1% Tr. C 56,8 H 7,0 N 9,2%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyrate de méthyle (III-15). On dissout 5,4 g (12,5 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange refroidi à 0° de 60 ml de chlorure de méthylène, 10 ml d'acétonitrile, 1,93 g (12,5 mmoles) de chlorhydrate de L- α -aminobutyrate de méthyle⁴²) et 2,98 ml (12,5 mmoles) de tributylamine, ajoute 2,68 g (13 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,5 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H₂O, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N et NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant au vide. On dissout le résidu dans 50 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde 1 nuit à -20°, essore le solide obtenu, le lave avec de l'éther de pétrole et obtient ainsi 5,07 g (76%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyrate de méthyle de F. 75° (déc.)⁵⁰). $[\alpha]_D^{25} = -7,5 \pm 1$ ° ($c = 2$; diméthylformamide); -16,5° ± 1° ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 1,14$ Try; $E_{6,8}^0 = 0,87$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

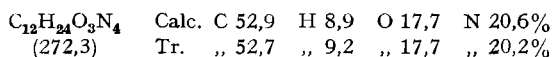
$C_{32}H_{39}O_4N_3$ Calc. C 72,6 H 7,4 O 12,1 N 7,9%
(529,65) Tr. ,, 72,7 ,, 7,7 ,, 12,3 ,, 7,9%

⁵⁰) Afin de vérifier que la condensation de la N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) avec un dérivé d'acide aminé s'effectuait dans ces conditions sans racémisation de la leucine, nous avons fait réagir ce dipeptide également avec le glycinat d'éthyle (en présence de chlorhydrate de base tertiaire!), non seulement à 0°, mais encore à -25° et à +25°. Aucune différence entre les pouvoirs rotatoires des produits obtenus à ces différentes températures n'a pu être observée.

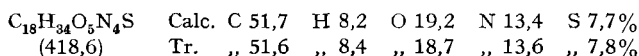
N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide (III-16). On dissout 4,0 g (7,55 mmoles) de *N*-trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyrate de méthyle (II-15) dans 80 ml de méthanol, refroidit à 0° et sature la solution par NH₃. On garde le mélange 5 j à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, redissout le résidu dans 80 ml de chlorure de méthylène, ajoute 250 ml d'éther, garde à -20° 1 nuit, filtre le solide formé, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 2,8 g (72%) de *N*-trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide de F. 140° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -2,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-8,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,0$ Try; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



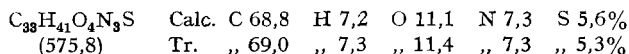
Glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide (III-17). On chauffe 15 min dans un bain à 110° une suspension de 2,6 g (5,05 mmoles) de *N*-trityl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide (III-16) dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau, ajoute ensuite 30 ml d'eau, refroidit à 0°, filtre, lave à l'eau, évapore le filtrat au vide, reprend par du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu dans de l'éther, filtre et sèche au vide. On reprend le solide dans de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore à sec, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche au vide, redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 200 ml d'éther, garde 1 nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH solide. On obtient ainsi 0,83 g (60,5%) de glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -47,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-21,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,94$ Glu; $E_{5,8}^0 = 0,95$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



N-CTB-Glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-18). On dissout 605 mg (2,00 mmoles) de *N*-CTB-glycyl-L-leucyl-hydrazide (II-10) dans 8 ml de HCl 1N refroidi à -5°, ajoute 2,00 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min, ajoute du K₂CO₃ solide jusqu'à pH 10 env. et extrait l'azide, qui a précipité sous forme gommeuse, par de l'acétate d'éthyle; on sèche la solution organique sur Na₂SO₄, ajoute 320 mg (2,16 mmoles) de L-méthioninamide (I-24), laisse 4 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire. On lave par HCl 0,5N à 0°, eau, NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et éloigne le solvant au vide. On cristallise le résidu par dissolution dans l'acétate d'éthyle chaud et addition de 2 vol. d'éther, laisse 1 nuit à -20°, essore, lave à l'éther, sèche et obtient ainsi 0,52 g (62%) de *N*-CTB-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 107-110° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-24^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,1$ Try; $E_{5,8}^d = 0,75$ His (révélation par ninhydrine et chlore).



N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninate de méthyle (III-19). On dissout 2,15 g (5,00 mmoles) de *N*-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange, refroidi à 0°, de 20 ml de chlorure de méthylène et de 5 ml d'acétonitrile contenant 1,0 g (5,0 mmoles) de chlorhydrate de L-méthioninate de méthyle³⁰) et 1,2 ml (5,0 mmoles) de tri-*n*-butylamine, ajoute ensuite 1,15 g (5,6 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par H₂O à 0°, HCl 0,5N à 0°, H₂O à 0°, NaCl aq. 30%, NH₄OH 0,5N, H₂O, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, sèche le résidu, qu'on purifie par dissolution dans 20 ml d'éther et précipitation par de l'éther de pétrole en excès. On obtient, après séchage au vide, 1,9 g (66%) de *N*-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninate de méthyle de F. 75° (déc.)⁵⁰). $[\alpha]_D^{25} = -8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-14^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 0,91$ Glu; $E_{5,8}^c = 1,05$ His (révélation par ninhydrine et chlore).



N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-20). - a) *Par amidification de l'ester*. On dissout 1,8 g (3,1 mmoles) de *N*-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninate de méthyle (III-19) dans 50 ml de méthanol et sature à 0° par NH₃. Après 5 j à temp. ordinaire, on évapore la solution au vide, reprend par de l'éther, triture, essore, lave à l'éther et recristallise le produit par addition

de 80 ml d'éther à sa solution dans 15 ml de chlorure de méthylène. On obtient ainsi 0,94 g (54%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 212°. $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-8,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 0,9$ Glu; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{32}H_{40}O_3N_4S$	Calc. C 68,5	H 7,1	O 10,0	N 8,6	S 5,7%
(560,7)	Tr. „ 68,7	„ 7,2	„ 10,5	„ 8,8	„ 6,1%

b) *Par la méthode à l'azide*. On dissout 4,45 g (10 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-hydrazide (II-15) dans un mélange, refroidi à -5° , de 40 ml de HCl 1N et 2 ml d'acide acétique, ajoute 11 ml de $NaNO_2$ 1N, agite encore 8 min à -5° , ajoute du K_2CO_3 2N à 0° , essore le précipité formé, le lave par K_2CO_3 2N à 0° , puis à l'eau à 0° . On redissout le précipité dans un mélange de 15 ml de diméthylformamide et de 15 ml d'acétate d'éthyle à 0° , sèche sur Na_2SO_4 , ajoute 1,7 g (11,3 mmoles) de L-méthioninamide (I-24), agite 4 h à 0° sous un léger vide, puis garde la solution 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore au vide et reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, qu'on lave ensuite par HCl 0,5N à 0° , NH_4OH 1N, NaCl aq. 30%. Après éloignement du solvant au vide et deux recristallisations du résidu par addition de 100 ml d'éther à sa solution dans 20 ml de chlorure de méthylène, on obtient 3,5 g (62%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide ayant les mêmes propriétés que le produit préparé selon a).

c) *Par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide*. On dissout 31,5 g (73,2 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange refroidi à 0° de 400 ml de chlorure de méthylène et de 10,85 g (73,2 mmoles) de L-méthioninamide (I-24), ajoute 16,5 g (80 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide et garde la solution 1 nuit à 0° . On filtre de la dicyclohexylurée (14,8 g), lave la solution organique par HCl 0,5N à 0° , eau à 0° , NH_4OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant au vide. On redissout le résidu dans 120 ml de chlorure de méthylène, ajoute 700 ml d'éther, laisse séjourner 3 h à 0° , essore le précipité formé, le lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 30,5 g (74,5%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide ayant les mêmes propriétés que les produits décrits sous a) et b).

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionine (III-21). On dissout 7,7 g (13,3 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninate de méthyle (III-19) dans 60 ml de méthanol, ajoute 10 ml de NaOH 2N, garde 1 h à temp. ordinaire, évapore le méthanol au vide à 30° , extrait la solution aqueuse 3 fois avec de l'éther, refroidit à 0° , acidifie à pH 1-2 env. par HCl 1N, extrait 3 fois avec du chlorure de méthylène, lave les solutions organiques réunies avec NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 , éloigne le solvant au vide; on obtient 5,8 g (77%) de produit solide, que l'on purifie par dissolution dans 50 ml d'acétate d'éthyle et précipitation par addition d'éther de pétrole. Après séchage on obtient 3,4 g (45%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionine de F. 90° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -2,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-5,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,0$ Try; $E_{5,8}^c = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{32}H_{39}O_4N_3S$	Calc. C 68,4	H 7,0	O 11,4	N 7,5	S 5,7%
(561,7)	Tr. „ 68,6	„ 7,0	„ 11,6	„ 7,8	„ 5,5%

Glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-22). -- a) *Monoacétate*. On suspend 30,3 g (54,5 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-20) dans un mélange de 180 ml d'eau et de 180 ml d'acide acétique, chauffe pendant 20 min à 90° , refroidit, ajoute 400 ml d'eau, filtre du triphénylcarbinol, lave avec de l'eau et éloigne le solvant au vide. On ajoute de l'alcool et du benzène, évapore à nouveau, sèche le résidu au vide poussé, le suspend dans 500 ml d'éther, triture, essore et lave à l'éther. Le résidu est repris par 400 ml de méthanol bouillant, on ajoute 1,6 l d'éther, refroidit à -20° , essore les cristaux formés, sèche et obtient 20,1 g (98%) d'acétate de glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 135° (déc.), soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -35,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^c = 0,9$ Glu; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{15}H_{30}O_5N_4S$	Calc. C 47,6	H 8,0	O 21,1	N 14,8	S 8,5%
(378,5)	Tr. „ 47,5	„ 8,2	„ 21,8	„ 15,8	„ 8,5%

b) *Base libre*. Un échantillon traité en solution aqueuse par de l'Amberlite IRA-410 (forme basique) donne, avec un rendement de 70%, le glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 162-163°, soluble dans l'eau.

$C_{13}H_{26}O_3N_4S$	Calc. C 49,1	H 8,3	O 15,1	N 17,6	S 10,1%
(318,4)	Tr. „ 49,1	„ 8,6	„ 15,3	„ 17,6	„ 10,1%

On obtient le même produit par scission à l'acide trifluoroacétique du N-CTB-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-18) et libération de la base comme indiqué ci-dessus.

Glycyl-L-leucyl-L-méthionine (III-22). On chauffe 10 min à 85–95° dans un mélange de 25 ml d'acide acétique et 25 ml d'eau 3,0 g (5,3 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-méthionine (III-21), refroidit à temp. ordinaire, ajoute 30 ml d'eau, filtre le triphénylcarbinol, lave à l'eau, évapore le filtrat au vide, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau au vide, sèche au vide poussé, triture la masse obtenue dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide poussé et obtient 1,64 g (96%) de produit pulvérulent de F. 240° (déc.). On redissout dans 25 ml d'eau à 80°, ajoute 150 ml d'acétone, filtre le solide formé, lave avec de l'acétone puis avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de KOH solide, et obtient ainsi 1,0 g (59%) de glycyl-L-leucyl-L-méthionine de F. 240–250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -30,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 1,0$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{13}H_{25}O_4N_3S$	Calc.	C 48,8	H 7,9	N 13,2	S 10,0%
(319,4)	Tr.	„ 48,8	„ 8,6	„ 13,3	„ 9,7%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninate de méthyle (III-24). On dissout 6,0 g (14,3 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange, refroidi à 0°, de 60 ml de chlorure de méthylène, 10 ml d'acétonitrile, 3,08 g (14,3 mmoles) de chlorhydrate de L-sulfoxy-méthioninate de méthyle³¹) et 3,4 ml (14,25 mmoles) de tributylamine, ajoute 3,0 g (4,6 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,86 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H₂O, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant au vide. On dissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 200 ml d'éther et 200 ml d'éther de pétrole, garde 3 jours à -20°, essore le solide obtenu, lave avec de l'éther de pétrole et obtient ainsi 5,3 g (63%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninate de méthyle de F. 80° (déc.)⁵⁰). $[\alpha]_D^{22} = +10,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); +14,5° ± 1° ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,02$ Try; $E_{5,8}^c = 0,85$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{33}H_{41}O_5N_3S$	Calc.	C 66,9	H 7,0	O 13,5	N 7,1	S 5,4%
(591,7)	Tr.	„ 66,9	„ 7,3	„ 13,8	„ 7,4	„ 5,3%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninamide (III-25). On dissout 3,6 g (6,1 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninate de méthyle (III-24) dans 80 ml de méthanol, refroidit à 0°, sature la solution par NH₃, garde le mélange 5 j à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide, dissout le résidu dans 50 ml de chlorure de méthylène, ajoute 100 ml d'éther, garde à -20° 1 nuit, filtre le solide formé, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 2,17 g (65%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninamide de F. 105° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = +18,0 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); +19,0° ± 1° ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,0$ Try; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{32}H_{40}O_4N_4S$	Calc.	C 66,7	H 7,0	O 11,1	N 9,7	S 5,6%
(576,7)	Tr.	„ 66,1	„ 7,7	„ 11,1	„ 10,4	„ 5,5%

Glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninamide (III-26). On chauffe 15 min, dans un bain à 110°, une suspension de 2,0 g (3,46 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninamide (III-25) dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau, ajoute ensuite 30 ml d'eau, refroidit à 0°, filtre, lave à l'eau, évapore le filtrat au vide, reprend par du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu dans de l'éther, filtre et sèche au vide. On reprend le résidu sirupeux dans de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore à sec, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche au vide, redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 200 ml d'éther, garde une nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH solide. On obtient ainsi 0,75 g (64,5%) de glycyl-L-leucyl-L-sulfoxy-méthioninamide de F. 115° (déc.), très hygroscopique. $[\alpha]_D^{22} = -3,0 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); +3,0° ± 1° ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^c = 0,87$ Glu; $E_{5,8}^c = 0,87$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{13}H_{26}O_4N_4S$	Calc.	C 46,7	H 7,8	O 19,1	N 16,7	S 9,6%
(334,4)	Tr.	„ 46,4	„ 8,1	„ 18,9	„ 16,8	„ 9,5%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinate de méthyle (III-27). On dissout 5,4 g (12,5 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange, refroidi à 0°, de 60 ml de chlorure de méthylène, 10 ml d'acétonitrile, 2,28 g (12,5 mmoles) de chlorhydrate de L-norleucinate de méthyle⁴⁶) et

2,98 ml (12,5 mmoles) de tributylamine, ajoute 2,68 g (13 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (2,65 g) et éloigne le solvant au vide; on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H₂O, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant au vide. On dissout le résidu dans 50 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde 1 nuit à -20°, essore le solide obtenu, le lave avec de l'éther de pétrole et obtient ainsi 4,82 g (69%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinate de méthyle de F. 75° (déc.)⁵⁰. $[\alpha]_D^{25} = -7,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-12,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,0$ Try; $E_{5,8}^c = 0,84$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{34}H_{48}O_4N_3$	Calc.	C 73,2	H 7,8	O 11,5	N 7,5%
(557,7)	Tr.	„ 73,3	„ 8,0	„ 11,4	„ 7,5%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide (III-28). On dissout 3,0 g (5,37 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinate de méthyle (III-27) dans 80 ml de méthanol, refroidit à 0° et sature la solution par NH₃. On garde le mélange 5 j à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, redissout le résidu dans 40 ml de chlorure de méthylène, ajoute 200 ml d'éther, garde 1 nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 1,75 g (60%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide de F. 233°. $[\alpha]_D^{25} = -2,5 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-6,0 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 0,9$ Try; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{33}H_{42}O_3N_4$	Calc.	C 73,0	H 7,8	O 8,8	N 10,3%
(542,7)	Tr.	„ 73,3	„ 8,2	„ 9,1	„ 10,2%

Glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide (III-29). On chauffe 15 min, dans un bain à 110°, une suspension de 1,5 g (2,8 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide (III-28) dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau, ajoute 30 ml d'eau, refroidit à 0°, filtre, lave à l'eau, évapore le filtrat au vide, reprend par du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu avec l'éther, filtre et sèche au vide. On reprend le résidu solide dans de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore à sec, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche au vide, redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 200 ml d'éther, garde une nuit à -20°, filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH solide. On obtient ainsi 0,60 g (72,5%) de glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide de F. 169°. $[\alpha]_D^{25} = -42,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-25,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,87$ Glu; $E_{5,8}^0 = 0,87$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{14}H_{28}O_3N_4$	Calc.	C 56,0	H 9,4	O 16,0	N 18,7%
(300,4)	Tr.	„ 56,0	„ 9,6	„ 15,9	„ 18,7%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinate de méthyle (III-30). On dissout 5,4 g (12,5 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucine (II-14) dans un mélange refroidi à 0° de 60 ml de chlorure de méthylène, 10 ml d'acétonitrile, 2,09 g (12,5 mmoles) de chlorhydrate de norvalinate de méthyle⁴⁷) et 2,98 ml (12,5 mmoles) de tributylamine, ajoute 2,68 g (13 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde à 0° 1 nuit, filtre de la dicyclohexylurée (2,68 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec H₂O, HCl 0,5N à 0°, NaHCO₃ 1N, NH₄OH 0,5N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant au vide. On dissout le résidu dans 50 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde 1 nuit à -20°, essore le solide obtenu, le lave avec de l'éther de pétrole et obtient ainsi 4,85 g (71%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinate de méthyle de F. 80° (déc.)⁵⁰. $[\alpha]_D^{25} = -6,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-16,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 1,07$ Try; $E_{5,8}^c = 0,87$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{33}H_{41}O_4N_3$	Calc.	C 73,0	H 7,6	O 11,8	N 7,7%
(543,7)	Tr.	„ 73,1	„ 7,9	„ 11,6	„ 7,8%

N-Trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide (III-31). On dissout 3,3 g (6,07 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinate de méthyle (III-30) dans 80 ml de méthanol, refroidit à 0° et sature la solution par NH₃. On garde le mélange 5 j à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, suspend le résidu dans de l'éther, agite, filtre, lave avec de l'éther, redissout le résidu dans 80 ml de chlorure de méthylène, ajoute 250 ml d'éther, garde à -20° 1 nuit, filtre le solide formé, lave à l'éther, sèche au vide et obtient ainsi 2,27 g (71%) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide de F. 236°.

$[\alpha]_D^{22} = -1,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-6,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 0,96$ Try; $E_{5,8}^c = 0,90$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{32}H_{40}O_3N_4$	Calc.	C 72,6	H 7,6	O 9,1	N 10,6%
(528,7)	Tr.	„ 72,5	„ 7,7	„ 9,2	„ 10,7%

Glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide (III-32). On chauffe 15 min, dans un bain à 110° , une suspension de 2,1 g (4,0 mmoles) de N-trityl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide (II-31) dans un mélange de 20 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau, ajoute ensuite 30 ml d'eau, refroidit à 0° , filtre, lave à l'eau, évapore le filtrat au vide, reprend par du benzène, évapore à nouveau, triture le résidu dans de l'éther, filtre et sèche au vide. On reprend le résidu solide dans de l'eau, traite par de l'Amberlite IRA-410 sous forme basique, évapore à sec, reprend par du benzène, évapore à sec, sèche au vide, redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 200 ml d'éther, garde une nuit à -20° , filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH solide. On obtient ainsi 0,8 g (70%) de glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide de F. 187° . $[\alpha]_D^{22} = -47,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-24,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^c = 0,88$ Glu; $E_{5,8}^c = 0,88$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{13}H_{26}O_3N_4$	Calc.	C 54,6	H 9,2	O 16,8	N 19,6%
(286,4)	Tr.	„ 54,5	„ 9,3	„ 17,0	„ 19,3%

N-CBO-L-Isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (III-33). A une solution de 27 g (67 mmoles) de bromhydrate de glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle⁵¹) et de 10 ml (71 mmoles) de triéthylamine dans 200 ml de chloroforme, on ajoute 28 g (72 mmoles) de N-CBO-L-isoleucinate de *p*-nitrophényle^{10b}), garde le mélange 1 j à temp. ordinaire, puis éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 1N, NaHCO₃ 1N, eau, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, agite le résidu solide avec de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, redissout le solide dans 200 ml d'acétate d'éthyle bouillant, ajoute 600 ml d'éther, garde 1 nuit à -20° , filtre les cristaux obtenus, sèche au vide et obtient ainsi 23,0 g (60%) de N-CBO-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 147° ; on récupère des eaux-mères encore 5 g de produit identique, ce qui porte le rendement à 73%. $[\alpha]_D^{22} = -15,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-10,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^c = 0,9$ Try; $E_{5,8}^c = 0,9$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{29}H_{38}O_8N_4$	Calc.	C 61,0	H 6,7	O 22,4	N 9,8%
(570,6)	Tr.	„ 61,0	„ 6,6	„ 22,4	„ 9,6%

N-CBO-L-Isoleucyl-glycyl-L-leucinate de méthyle (III-34). On agite 1 j à temp. ordinaire un mélange de 11,9 g (42 mmoles) de bromhydrate de glycyl-L-leucinate de méthyle⁴²), 6,3 ml (45 mmoles) de triéthylamine, 14,4 g (37,3 mmoles) de N-CBO-L-isoleucinate de *p*-nitrophényle^{10b}) et 100 ml de chloroforme. On éloigne le solvant au vide, reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 1N, eau, NH₄OH 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant, reprend le résidu solide par 100 ml d'éther, agite $1/2$ h à temp. ordinaire, garde le mélange 1 nuit à -20° , essore, lave avec de l'éther, sèche et obtient 12,6 g (75%) de produit de F. $128-130^\circ$, qui sont recristallisés de 35 ml d'acétate d'éthyle chaud et de 300 ml d'éther. On refroidit la solution 3 h à -20° , essore, lave avec de l'éther, sèche et obtient 10,1 g (60%) de N-CBO-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de méthyle de F. 131° . $[\alpha]_D^{22} = -21,9^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-7,5^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-21,4^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^c = 0,9$ Glu; $E_{5,8}^c = 1,1$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

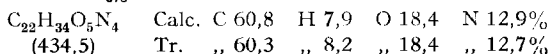
$C_{23}H_{35}O_6N_3$	Calc.	C 61,4	H 7,9	O 21,4	N 9,4%
(449,5)	Tr.	„ 61,8	„ 8,3	„ 21,5	„ 9,4%

N-CBO-L-Isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (III-35). On dissout, dans un mélange de 120 ml de chloroforme et 10 ml de diméthylformamide, 10,7 g (40 mmoles) de bromhydrate de glycyl-L-leucinamide⁵²), 6,4 ml (45,5 mmoles) de triéthylamine et 17,3 g (44,5 mmoles) de N-CBO-L-isoleucinate de *p*-nitrophényle^{10b}). On garde la solution 1 nuit à temp. ordinaire, ajoute 30 ml de

51) Obtenu à partir de N-CBO-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (II-11) par scission de 30 min à 20° dans une solution 2N de HBr dans l'acide acétique, évaporation au vide et lavage du résidu dans l'éther.

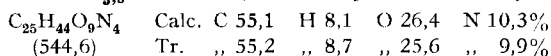
52) Obtenu par traitement de 1 h à 20° du N-CBO-glycyl-L-leucinamide (II-12) pour une solution 2N de HBr dans l'acide acétique, évaporation au vide et lavage du résidu à l'éther.

chloroforme et essore le précipité obtenu, le lave avec du chloroforme puis avec de l'éther, et sèche. On le recrystallise à partir d'un mélange chaud de 400 ml de tétrahydrofurane et de 40 ml d'eau, refroidit à 0°, ajoute 5 ml de HCl 4 N puis un excès d'eau à 0°, essore le précipité, lave par l'eau, l'éther, et sèche. On obtient ainsi 12,0 g (69%) de N-CBO-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -21,0 \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $+7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,9$ Glu; $E_{5,8}^0 = 1,0$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

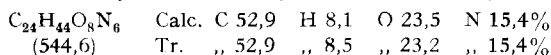


On obtient un produit identique par amidification du N-CBO-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de méthyle (III-34).

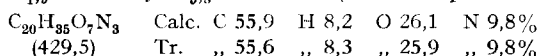
N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-36). On dissout 3,75 g (11,8 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) dans 35 ml de HCl 1 N, refroidit à -5°, ajoute 12,3 ml de NaNO₂ 1 N puis, après 6 minutes, du NaHCO₃ solide puis du Na₂CO₃ solide jusqu'à pH 8 environ, extrait par de l'acétate d'éthyle à -5°, sèche la solution organique sur Na₂SO₄, concentre à petit volume et ajoute 3,2 g (12,3 mmoles) de N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle²⁶). On garde le mélange 6 h à 0° et 3 j à temp. ordinaire, lave la solution organique par HCl 0,5 N à 0°, NaHCO₃ 1 N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄ et éloigne le solvant au vide. On dissout le résidu dans 25 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole, garde le mélange 1 nuit à -20°, essore le solide obtenu et le sèche au vide poussé à température ordinaire. On obtient ainsi 4,4 g (68%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 55-60°, très hygroscopique. $[\alpha]_D^{25} = -55,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-34,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-52^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,87$ His; $E_{5,8}^0 = 1,5$ His (révélation par isatine, ninhydrine, chlore).



N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37). On dissout 4,2 g (7,7 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-36) dans 30 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 20 h à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, ajoute du benzène (le produit cristallise), évapore au vide, sèche le produit solide au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., triture dans l'éther, redissout le produit solide dans 50 ml de méthanol chaud, ajoute 1 volume d'éther et garde le mélange 1 nuit à -20°. On essore le solide gélatineux obtenu, le lave à l'éther, le sèche au vide poussé à 45° et obtient ainsi 2,6 g (62%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 160-162°. $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-24,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,66$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ His; $E_{1,9}^d = 1,0$ His; $E_{5,8}^d = 1,6$ His (révélation par isatine, ninhydrine, chlore, FOLIN).



N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norleucinate de méthyle (III-38). On dissout 3,75 g (11,8 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) dans 35 ml HCl 1 N refroidi à -5°, ajoute 12,3 ml de NaNO₂ 1 N, agite 8 min à -5°, ajoute du Na₂CO₃ et du NaHCO₃ solides jusqu'à pH 8, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle à 0°, sèche sur Na₂SO₄, concentre la solution à 40 ml env. au vide à 30°, ajoute un mélange refroidi à 0° de 1,95 g (12 mmoles) de chlorhydrate de L-norleucinate de méthyle⁴⁶), 1,68 ml (12 mmoles) de triéthylamine et 10 ml de diméthylformamide, garde 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire et évapore à sec au vide à 60°. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique avec HCl 0,5 N à 0°, NaHCO₃ 1 N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant au vide, dissout le résidu dans 20 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole en excès, garde à -20° 1 nuit, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'éther de pétrole et sèche. On obtient ainsi 2,85 g (56%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucinate de méthyle de F. 50°, très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -76,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-46,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 1,1$ Try; $E_{5,8}^d = 0,95$ His (révélation par chlore et isatine).



On obtient un produit identique avec un rendement de 70% par la méthode au dicyclohexylcarbodiimide à partir de N-CTB-L-proline^{14b}) et de L-séryl-L-norleucinate de méthyle obtenu par hydrogénation du N-CBO-L-séryl-L-norleucinate de méthyle (II-34).

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrasid (III-39). On dissout 2,7 g (6,3 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucinate de méthyle (III-38) dans 30 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde 26 h à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, recristallise le solide par addition de 100 ml d'éther à sa solution dans 10 ml de méthanol chaud, garde 1 nuit à -20° , filtre, lave avec de l'éther, sèche et obtient 2,12 g (78%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrasid de F. 175° , soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -74,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-34,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,9$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^1 = 1,25$ Glu; $E_{5,8}^1 = 0,71$ His (révélation par chlore, isatine et FOLIN).

$C_{19}H_{35}O_6N_5$	Calc.	C 53,2	H 8,2	O 22,3	N 16,3%
(429,5)	Tr.	„ 52,9	„ 8,4	„ 21,8	„ 16,4%

N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norvalinate de méthyle (III-40). On dissout 3,6 g (11,4 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrasid (II-20) dans 35 ml HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 12 ml de $NaNO_2$ 1N puis, après 8 min, du Na_2CO_3 et du $NaHCO_3$ solides jusqu'à pH 8 env., extrait avec de l'acétate d'éthyle à 0° , sèche sur Na_2SO_4 , concentre la solution à 40 ml env. et verse dans un mélange refroidi à 0° de 10 ml de diméthylformamide, 1,92 g (11,4 mmoles) de chlorhydrate de L-norvalinate de méthyle⁴⁷ et 1,65 ml (11,8 mmoles) de triéthylamine. On garde le mélange 6 h à 0° puis 1 j à temp. ordinaire, évapore à sec à 60° au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique avec HCl 0,5N à 0° , $NaHCO_3$ 1N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 , éloigne le solvant au vide et sèche au vide poussé. On reprend le résidu dans 20 ml d'éther, ajoute de l'éther de pétrole en excès, garde à -20° 1 h, décante, lave avec de l'éther de pétrole, sèche et obtient ainsi 3,1 g (66%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalinate de méthyle de F. 75° . $[\alpha]_D^{22} = -80,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-51,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^1 = 0,97$ Glu; $E_{5,8}^1 = 0,9$ His (révélation par chlore et isatine).

$C_{19}H_{33}O_7N_3$	Calc.	C 54,9	H 8,0	O 26,9	N 10,1%
(415,5)	Tr.	„ 54,7	„ 8,1	„ 26,5	„ 10,0%

On obtient un produit identique avec un rendement de 65% par la méthode au dicyclohexyl-carbodiimide à partir de N-CTB-L-proline^{14b}) et de L-séryl-L-norvalinate de méthyle obtenu par hydrogénation du N-CBO-L-séryl-L-norvalinate de méthyle (II-35).

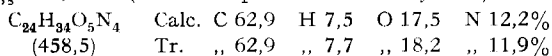
N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrasid (III-41). On dissout 3,6 g (8,7 mmoles) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalinate de méthyle (III-40) dans 30 ml de méthanol, ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine, garde 20 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H_2SO_4 conc., le redissout dans 10 ml de méthanol, ajoute 100 ml d'éther, garde le mélange à -20° 1 nuit, filtre le précipité formé, lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 2,8 g (78%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrasid de F. 170° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -81,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-38,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,83$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^1 = 0,83$ His; $E_{5,8}^1 = 0,95$ His (révélation par chlore, FOLIN et isatine).

$C_{18}H_{33}O_6N_5$	Calc.	C 52,1	H 8,0	O 23,1	N 16,8%
(415,5)	Tr.	„ 51,6	„ 8,1	„ 22,6	„ 16,9%

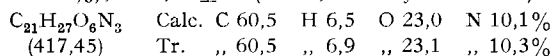
N-Benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-N^c-CBO-L-lysinate de méthyle (III-42). On dissout 6,3 g (20 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-proline (II-23) dans un mélange refroidi à 0° de 80 ml de chloroforme et 5 ml d'acétonitrile contenant 6,6 g (20 mmoles) de chlorhydrate de N^c-CBO-L-lysinate de méthyle⁴⁵) et 2,8 ml (20 mmoles) de triéthylamine, ajoute 4,2 g (20,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde la solution 3 jours à 0° , filtre de la dicyclohexylurée (3,9 g), éloigne le solvant au vide, reprend par de l'acétate d'éthyle, lave avec H_2O , HCl 0,5N, $NaHCO_3$ 1N, NH_4OH 1N et NaCl aq. 30%, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On reprend le résidu huileux dans 30 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 100 ml d'éther et 50 ml d'éther de pétrole, garde le mélange 1 nuit à 0° décante, lave avec de l'éther et de l'éther de pétrole, sèche au vide poussé et obtient ainsi 8,2 g (69%) de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-N^c-CBO-L-lysinate de méthyle de F. 60° , très hygroscopique. $[\alpha]_D^{22} = -49,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-40,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-49,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^1 = 0,95$ Try; $E_{5,8}^1 = 0,95$ His (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{32}H_{40}O_7N_4$	Calc.	C 64,8	H 6,8	O 18,9	N 9,5%
(592,7)	Tr.	„ 64,6	„ 7,2	„ 19,3	„ 9,4%

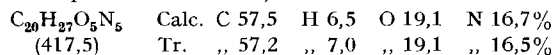
N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-lysinate de méthyle (III-43). On hydrogène pendant 2 h 6,5 g (11 mmoles) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (III-42) dissous dans 150 ml de méthanol contenant 2 g de catalyseur d'hydrogénation selon КУНН²⁹), préhydrogéné. On filtre ensuite le catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, sèche au vide poussé et obtient ainsi 5,1 g (99%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-lysinate de méthyle, très hygroscopique. $[\alpha]_D^{22} = -64,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-47,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-66,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,95$ Try; $E_{6,3}^0 = 0,8$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



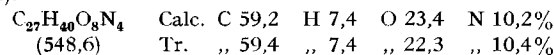
N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-sérinate de méthyle (III-44). On dissout 15,8 g (50 mmoles) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-proline (II-23) dans un mélange refroidi à 0° de 100 ml de chloroforme, 10 ml d'acétonitrile, 7,8 g (50 mmoles) de chlorhydrate de L-sérinate de méthyle¹⁵) et 7 ml (50 mmoles) de triéthylamine, ajoute 10,5 g (51,0 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (9,2 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution organique avec HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 N, NH₄OH 1 N, NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec, triture avec un mélange en parties égales d'éther et d'éther de pétrole, sèche au vide et obtient ainsi 14,5 g (69%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-sérinate de méthyle, très hygroscopique et très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -68,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-56,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).



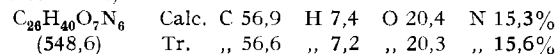
N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (III-45). On dissout 8,35 g (20 mmoles) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-sérinate de méthyle (III-44) dans 100 ml de méthanol, ajoute 20 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 22 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le solide obtenu dans 30 ml de méthanol, ajoute de l'éther en excès, garde à -20° 1 nuit, filtre, lave avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 6,0 g (72%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-hydrazide de F. 100–103°, soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -88,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-64,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,88$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,7$ Try (révélation par chlore et FOLIN).



N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-46). On dissout 1,37 g (6,2 mmoles) d'acide *N*-benzyl-L-pyroglutamique³³) dans une solution refroidie à 0° de 50 ml de chloroforme, 2,3 g (6,2 mmoles) de L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (II-32), 1,32 g (6,4 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde 5 h à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (1,2 g) et éloigne le solvant au vide. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave par HCl 0,5 N à 0°, NaHCO₃ 1 N, NH₄OH 0,5 N et NaCl aq. 30%, sèche sur Na₂SO₄, évapore à sec, reprend le résidu dans 25 ml d'acétate d'éthyle tiède, ajoute 120 ml d'éther, garde le mélange 1 nuit à -20° , filtre, lave avec de l'éther et sèche le précipité. On obtient ainsi 1,95 g (57%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle de F. 106–108°. $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^0 = 0,95$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,7$ His (révélation par chlore et ninhydrine).



N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-47). On dissout 1,8 g (3,3 mmoles) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysinate de méthyle (III-46) dans 25 ml de méthanol, ajoute 4 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 24 h à temp. ordinaire, filtre le précipité formé, lave avec du méthanol puis avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. et obtient 1,54 g (85%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide de F. 226°. $[\alpha]_D^{22} = -11,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^0 = 0,9$ Try; $E_{5,8}^0 = 1,0$ Try (révélation par chlore et FOLIN).



N-CBO-L-Pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (III-48). On dissout 1,72 g (4,5 mmoles) de L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle (II-33) dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 20 ml d'acétate d'éthyle contenant 1,85 g (4,8 mmoles) de N-CBO-L-pyroglutamate de *p*-nitrophényle⁴²). Le mélange est laissé 2 j à temp. ordinaire puis évaporé à sec. On reprend le résidu par de l'éther, agite, filtre du solide obtenu, redissout dans de l'acétate d'éthyle et lave par HCl 1N, eau, NaHCO₃ 1N, eau, NaCl aq. 30% et sèche sur Na₂SO₄. Après éloignement du solvant au vide, cristallisation à partir de 25 ml d'acétate d'éthyle et 120 ml d'éther, refroidissement à -20°, filtration, lavage à l'éther et séchage, on obtient 2,05 g (73%) de produit de F. env. 80°. On recristallise de 70 ml d'acétate d'éthyle chaud, laisse séjourner 3 jours à -20°, lave à l'éther et sèche. On obtient ainsi 1,6 g (57%) de N-CBO-L-pyroglutamyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysinate de méthyle de F. 85° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-17^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^1 = 1,0$ Try; $E_{3,8}^2 = 0,9$ His (révélation par chloroc et ninhydrine).

$C_{31}H_{38}O_{10}N_4$ (626,6)	Calc. C 59,4 Tr. „ 59,0	H 6,1 „ 6,3	O 25,5 „ 25,0	N 8,9% „ 8,8%
------------------------------------	----------------------------	----------------	------------------	------------------

SUMMARY

The preparation of new dipeptides and tripeptides, which are useful intermediates in the synthesis of Eledoisin analogues, is described.

Laboratoire de chimie pharmaceutique, SANDOZ SA., Bâle

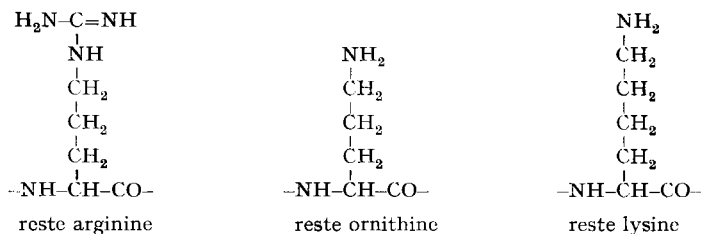
179. Synthèse de l'Orn⁸-vasopressine et de l'Orn⁸-oxytocine

par R. L. Huguenin et R. A. Boissonnas

(29 V 63)

Chez la plupart des mammifères, la vasopressine est présente sous forme d'arginine-vasopressine (= Arg⁸-vasopressine), tandis que chez le Porc et chez l'Hippopotame, elle apparaît sous forme de lysine-vasopressine (= Lys⁸-vasopressine). Ce remplacement du reste arginine par un reste lysine ne diminue que légèrement les activités biologiques (voir tableau).

Il nous a paru intéressant de synthétiser l'Orn⁸-vasopressine, car le reste ornithine possède une structure qui l'apparente tant au reste arginine qu'au reste lysine.



Par la même occasion, nous avons préparé l'Orn⁸-oxytocine, afin de comparer ses propriétés avec celles de l'arginine-vasotocine (= Arg⁸-oxytocine) et de la lysine-vasotocine (= Lys⁸-oxytocine).

Les méthodes de synthèses que nous avons utilisées sont indiquées dans les schémas 1 et 2; ceux-ci sont similaires à ceux que nous avons suivis lors de nos