

N-Acetyl-L-cystein-methylamid und einige thiolsubstituierte Derivate*

Von

Helmut Zahn und Werner Sroka**

Aus dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule
Aachen

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 16. Februar 1967)

Friedrich Asinger zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

In einer früheren Mitteilung¹ wurde die Darstellung der an der α -Aminogruppe acetylierten Methylamide der Aminosäuren Lysin, Histidin, Serin, Tryptophan und Tyrosin sowie des Cystins beschrieben. In diesen Verbindungen liegen nur die Seitenkettengruppen frei vor, und ihre Reaktivitäten dürften wegen des Fehlens ionischer Endgruppen oder sperriger Schutzgruppen dem Verhalten proteingebundener trifunktionaler Aminosäuren ähneln.

Als Modellverbindung für peptidgebundenen Cystein sollte nunmehr auch N-Acetyl-L-cystein-methylamid dargestellt und dessen Reaktionsweise durch Umsetzung mit einigen Thiolgruppen-Reagentien geprüft werden.

1. Darstellung von N-Acetyl-L-cystein-methylamid

S-Benzyl-L-cystein^{2, 3} wurde mit Acetanhydrid in 85proz. Ausbeute in N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein übergeführt. Dessen Methylester ließ sich

* 1. Mitt. über Reaktivität von Aminosäuregruppen.

** Teil der Dissertation, Techn. Hochschule Aachen 1965.

¹ H. Zahn und K. Mella, Z. physiol. Chem. **344**, 75 (1966).

² V. du Vigneaud, L. F. Audrieth und H. S. Loring, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4500 (1930).

³ W. B. Lutz, C. Ressler, D. E. Nettleton und V. du Vigneaud, ibid. **81**, 167 (1959).

durch Einwirkung von Diazomethan auf das amino- und thiolgeschützte Cysteinderivat in einer Ausbeute von 97% gewinnen.

Aus dem N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylester wurde durch Aminolyse mit einem fünffachen Überschuß an Methylamin in 53% Ausbeute N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid (1) dargestellt. Die Abspaltung der S-Benzylschutzgruppe gelang mit dem Verfahren von *du Vigneaud et al.*^{4, 5} mittels Natrium in flüssigem Ammoniak; der Rückstand enthielt neben N-Acetyl-L-cystein-methylamid (2) anorganische Salze. Zur Reinigung und Entsalzung des Rohproduktes wandten wir Gelfiltration⁶ an Sepha-

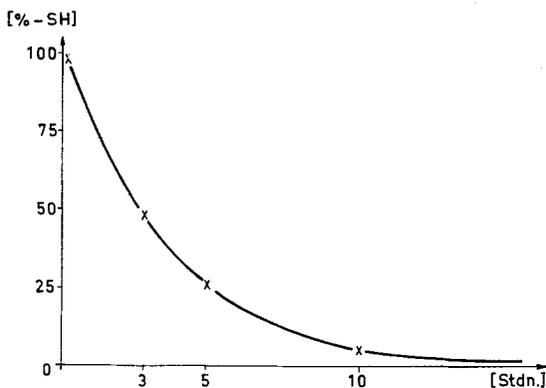


Abb. 1. Abnahme des Thiolgehaltes einer Lösung von 28,7 mg N-Acetyl-L-cystein-methylamid in 5 ml 0,02*n*-Kaliumchloridlösung und 5 ml 0,02*n*-Trispuffer von pH 7,4 in Abhängigkeit von der Zeit

dex G 25-Fine an. Als Elutionsmittel diente Eisessig/Wasser 30 : 70, da im sauren Lösungsmittel die Gefahr der Oxydation geringer ist. Trotzdem wurde vor dem N-Acetyl-L-cystein-methylamid stets eine geringe Menge N,N'-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid¹ eluiert. Das N-Acetyl-L-cystein-methylamid wurde mit 65% Ausbeute als farblose Substanz von stechendem Geruch gewonnen, die in Wasser, Alkoholen und Aceton leicht löslich ist.

Die Bestimmung der Thiolgruppen durch amperometrische Titration mit Silbernitratlösung⁷ nach *Benesch*⁸ ergab einen Gehalt von 98%. Nach dreistündigem Stehenlassen der Lösung bei pH 7,4 war der Wert auf 48%

⁴ *V. du Vigneaud* und *W. J. Patterson*, *J. biol. Chemistry* **109**, 97 (1935).

⁵ *M. F. Bartlett*, *A. Jöhl*, *R. Roeske*, *R. J. Stewart*, *D. N. Ward* und *V. du Vigneaud*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2905 (1956).

⁶ *P. Flodin* und *J. Porath*, *Molec. Sieve Processes in Chromatogr.*, Reinhold Publishing Corporation (1961), S. 328.

⁷ Von einer Lösung von 28,7 mg N-Acetyl-L-cystein-methylamid in 5 ml 0,02*n*-KCl-Lösung und 0,02*n*-Trispuffer (pH 7,4) wurden nach 0, 3, 5 und 10 Stdn. aliquote Teile (1 ml) abgenommen, mit 8 ml 0,02*n*-KCl-Lösung und 8 ml 0,02*n*-Trispuffer verdünnt und mit 0,005*n*-AgNO₃ amperometrisch titriert. Wir danken Herrn *O. Brinkhoff* für die Ausführung der Bestimmungen.

⁸ *R. Benesch* und *R. E. Benesch*, *J. biol. Chemistry* **266**, 663 (1955).

erniedrigt, nach 36 Stunden waren nur noch Spuren von Thiolgruppen mit Nitroprussidnatrium nachweisbar.

2. Reaktionen der Thiolgruppe des N-Acetyl-L-cystein-methylamids

2.1 N,N'-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid (3)

Dieses dem Cysteinderivat entsprechende Cystinderivat wurde durch Luftoxydation von N-Acetyl-L-cystein-methylamid in wäßriger oder methanolischer Lösung bei pH 8 erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Gelfiltration an einer Sephadex-G-25-Säule mit Wasser als Elutionsmittel. Das Cystinderivat (3) bildet farblose Kristalle. Die gleiche Verbindung wurde mit *Mella*¹ durch Aminolyse von N,N'-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylester mit Methylamin erhalten.

2.2 Quecksilber- und Cadmiummercaptid

Die Darstellung von Mercaptiden des Cysteinderivates interessierte im Hinblick auf eine mögliche Verwendung von Mercaptidbildnern als Thiolschutzgruppen in der Peptidsynthese. Bisher wurden Schwermetallsalze wegen der Schwerlöslichkeit der Mercaptide nicht zum Schutz der Thiolgruppe benutzt. Quecksilbermercaptide können jedoch zur Abtrennung von Cysteinpeptiden aus Gemischen verwendet werden^{9, 10}. *Straessle*¹¹ oxydierte Quecksilber-Mercaptalbumin mit Jodlösung und gewann das Disulfid des Albumins.

Das sehr schwerlösliche S,S'-Quecksilber-bis-N-acetyl-L-cystein-methylamid (4) bildete sich bei Zugabe von Quecksilbersulfat zu einer schwach schwefelsauren wäßrigen Lösung von N-Acetyl-L-cystein-methylamid. Wurde dieses Mercaptid nach *Straessle*¹¹ mit Jod oxydiert, so erhielt man — in allerdings niedriger Ausbeute (35%) — N,N'-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid (3).

Durch Umsetzung des Cysteinpeptidmodells 2 mit Cadmiumacetat konnte S,S'-Cadmium-bis-N-acetyl-L-cystein-methylamid (5) in einer Ausbeute von 67% dargestellt werden. Es ist eine wasserlösliche Verbindung mit charakteristischem Schmelzpunkt.

2.3 Reaktionen mit monofunktionellen Thiolgruppen-Reagentien

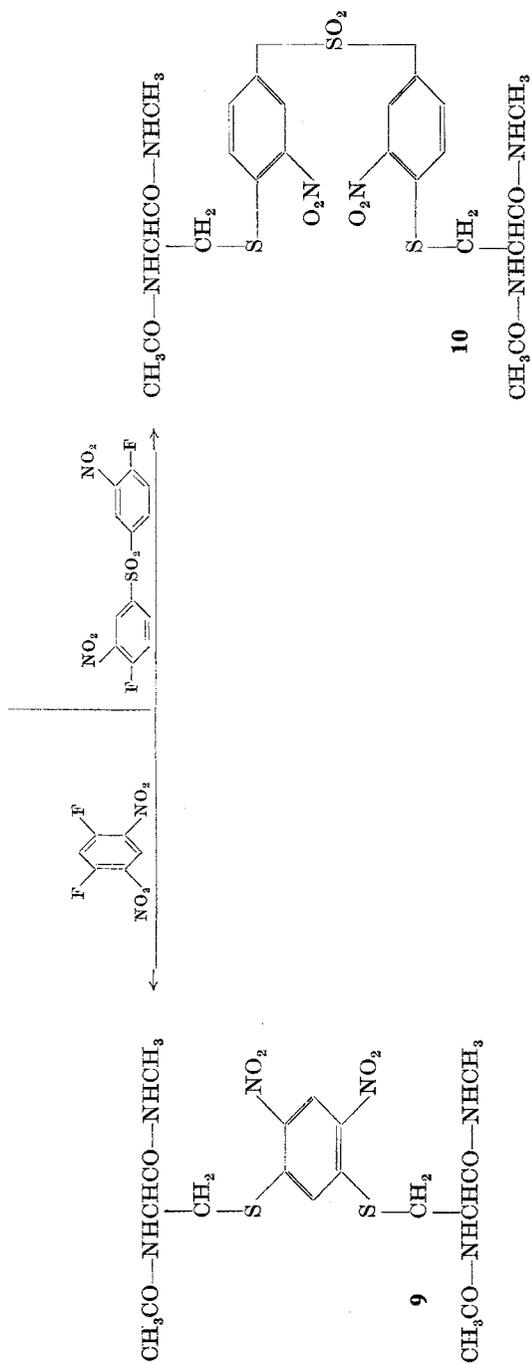
Durch Umsetzung von N-Acetyl-L-cystein-methylamid mit äquivalenten Mengen N-Äthylmaleinimid¹² wurde eine vollständige Blockierung der

⁹ N. Izumiga und J. P. Greenstein, Arch. Biochem. Biophysics **52**, 203 (1954).

¹⁰ E. C. Kendall, B. F. McKenzie und H. L. Mason, J. biol. Chem. **84**, 657 (1929).

¹¹ R. Straessle, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3138 (1954).

¹² E. Friedmann, D. H. Marrian und I. Simon-Reuss, Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. **4**, 105 (1949).



N-Acetyl-L-cystein-methylamid und dessen Umsetzungsprodukte mit verschiedenen Thiolgruppen-Reagentien.

Thiolgruppe erreicht. Das bei dieser Reaktion entstehende S-(N-Äthylsuccinimido)-N-acetyl-L-cystein-methylamid (6) konnte in Form von farblosen Nadeln isoliert werden.

Die Reaktion von N-Acetyl-L-cystein-methylamid mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol^{13, 14} in methanolischer Lösung bei pH 8 führte zu S-(2,4-Dinitrophenyl)-N-acetyl-L-cystein-methylamid (7). Mella¹⁵ erhielt dieselbe Verbindung, allerdings wohl optisch nicht einheitlich, aus N,N'-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid nach Reduktion der Disulfidbindung mit NaBH₄ und Zugabe von 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol. Aus Phenylquecksilberhydroxid¹⁶ konnte durch Umsetzung mit dem Cysteinderivat S-(Phenylquecksilber)-N-acetyl-L-cystein-methylamid (8) erhalten werden. Diese kristalline Verbindung hat ähnliche Löslichkeiten wie das entsprechende Quecksilbermercaptid.

2.4 Reaktionen mit Quervernetzungsreagentien

Die Reaktion von N-Acetyl-L-cystein-methylamid mit 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol^{17, 18} in Natronlauge bei pH 8 führte zu 1,5-Bis-[S-(N-acetyl-L-cystein-methylamido)]-2,4-dinitrobenzol (9), einer hellgelben Verbindung, die unter Zersetzung schmilzt.

Durch Umsetzung von N-Acetyl-L-cystein-methylamid mit 3,3'-Dinitro-4,4'-difluor-diphenylsulfon¹⁹ wurde 3,3'-Dinitro-4,4'-bis-[S-(N-acetyl-L-cystein-methylamido)]-diphenylsulfon (10) erhalten.

Bemerkenswert ist, daß bei den Verbindungen 9 und 10 optische Aktivitäten mit positivem Drehsinn gefunden wurden. Rechtsdrehung eines Cysteinderivates wurde schon früher beim S,S'-Dimethylen-bis-cystein beobachtet²⁰.

3. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde im N-Acetyl-L-cystein-methylamid ein einfaches Modell für peptidgebundenen Cystein beschrieben. Die leichte Autoxydation der Thiolgruppen in der wäßrigen Lösung des Derivates, die glatten Umsetzungen mit den Mercaptidbildnern, Quecksilbersulfat und Cadmiumacetat, sowie mit Reagentien auf Thiolgruppen in Proteinen wie N-Äthylmaleinimid, Phenylquecksilberhydroxid, 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol und schließlich den nach dem Prinzip des Sanger-Reagens auf-

¹³ F. Sanger, Biochem. J. **39**, 507 (1945).

¹⁴ H. Zahn und K. Traumann, Z. Naturforsch. **9b**, 518 (1954).

¹⁵ K. Mella, Dissertation, Techn. Hochsch. Aachen 1964.

¹⁶ H. Zahn, T. Gerhsen und H. Meichelbeck, Melliand Textilber. **43**, 1179 (1962).

¹⁷ H. Zahn, Melliand Textilber. **31**, 762 (1950).

¹⁸ H. Zahn, Kolloid-Z. **121**, 39 (1951).

¹⁹ H. Zahn und H. Zuber, Chem. Ber. **86**, 172 (1953).

²⁰ H. Zahn und K. Traumann, Ann. Chem. **591**, 232 (1955).

gebauten Querbrückenreagentien 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol und 3,3'-Dinitro-4,4'-difluor-diphenylsulfon entsprechen den Erwartungen. Auffallend ist die Wasserlöslichkeit des Cadmiumderivates (5). In dieser Arbeit haben wir uns auf die präparative Darstellung bestimmter uns im Zusammenhang mit laufenden Untersuchungen an Faserproteinen interessierenden Produkte beschränkt. Eine physikochemische Untersuchung des als Cysteinpeptidmodell vorgeschlagenen Cysteinderivates steht ebenso aus wie ein Studium seiner Reaktionskinetik. Der einzige Nachteil des Modells ist die Notwendigkeit, die Verbindung vor einer Untersuchung jeweils aus ihrem S-Benzylderivat durch Natriumreduktion darzustellen, da das Mercaptan selbst nicht beständig ist.

4. Beschreibung der Versuche

Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Monoskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt des Max-Planck-Institutes für Kohleforschung, Mülheim/Ruhr, durchgeführt.

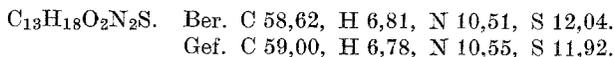
Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf gereinigte Produkte.

Die Gelfiltrationen wurden an einer 150 cm langen Säule mit 2,5 cm lichtem Durchmesser mit Sephadex G 25-Fine durchgeführt. Als Laufmittel dienten Wasser oder Eisessig/Wasser, 30/70. Das Sephadex-Pulver wurde vor dem Einfüllen in die Säule 20—25 Stdn. im Laufmittel vorgequollen.

Durch ein zwischen Säule und Fraktionsammler geschaltetes Uvicord-Durchflußphotometer wurde die optische Dichte des Eluats bei 255 nm registriert. Die den Maxima der Absorptionskurven zugehörigen Fraktionen wurden zur Identifizierung dünnschichtchromatographisch untersucht.

4.1 N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid (1)

Zu einer Lösung von 16 g N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylester^{21, 22} in 100 ml Methanol wurden 37 g einer 25proz. methanol. Methylaminlösung gegeben. Die Reaktionslösung blieb 3 Tage bei Raumtemp. stehen. Dann wurden überschüssiges Methylamin und das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation (Wasserstrahlpumpe) entfernt. Das Rohprodukt blieb kristallin im Destillationskolben zurück und wurde 3mal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 8,5 g (54% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 155—156°, $[\alpha]_D^{25} = -31,7^\circ$ ($c = 1$; Methanol).



4.2 N-Acetyl-L-cystein-methylamid (2)

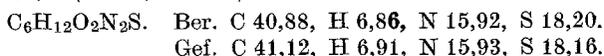
100 mg (0,378 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurden in 50 ml fl. Ammoniak gelöst. Die Lösung wurde gerührt und beim Siedepunkt

²¹ H. Hellmann und E. Folz, Chem. Ber. **89**, 2000 (1956).

²² T. H. Applewhite, H. Waite und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1465 (1958).

des Ammoniaks solange Na in kleinen Stücken zugegeben, bis die Reaktionslösung mindestens 10 Min. intensiv blau gefärbt blieb. Dann wurden 65 mg NH_4Cl zugegeben und das NH_3 unter Einleiten von N_2 abgedampft. Der Rückstand wurde im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 getrocknet, in der gerade nötigen Menge 30 Vol.-%iger Essigsäure gelöst und auf einer Sephadex-Säule (G 25-Fine) chromatographiert. Als Elutionsmittel diente Eisessig/Wasser, 30/70.

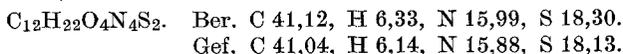
Am Auslauf der Säule wurde mit einem Durchflußphotometer die optische Dichte des Eluats gemessen und registriert. Das Diagramm zeigte 2 Peaks. Die zugehörigen Fraktionen wurden getrennt aufgefangen und im Rotationsverdampfer eingengt. Fraktion 1 enthielt $\text{N,N}'$ -Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid, Fraktion 2 N-Acetyl-L-cystein-methylamid (42,8 mg, 65% d. Th.), eine farblose, stechend riechende Substanz; Schmp. 185° (Zers.), $[\alpha]_D^{23} = -35,0^\circ$ ($c = 1$; Wasser).



4.3 *N,N'*-Bis-acetyl-L-cystin-bis-methylamid (3)

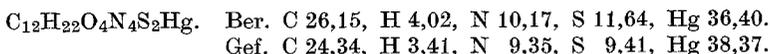
500 mg (1,88 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurden, wie unter 4.2 beschrieben, mit Na in fl. NH_3 behandelt. Der nach Abdampfen des NH_3 resultierende Rückstand wurde in 150 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 0,1 *n*-HCl auf pH 8 eingestellt und solange Luft durchgeleitet, bis mit Nitroprussidnatrium keine Thiolgruppen mehr nachgewiesen werden konnten (12—36 Stdn.). Dann wurde die Lösung mit 0,1 *n*-HCl neutralisiert und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde getrocknet und mit kaltem absol. Äthanol extrahiert. Der Extrakt enthielt 249 mg (75% d. Th.) Rohprodukt.

Das Rohprodukt wurde in 12 ml Wasser gelöst und an einer Sephadex-Säule (Sephadex G 25-Fine) mit Wasser als Laufmittel gereinigt. Ausb. 189 mg (57,5% d. Th.), Schmp. $262\text{—}263^\circ$ (Lit.¹⁵: $222\text{—}228^\circ$), $[\alpha]_D^{24} = -78,6^\circ$ ($c = 1$; Wasser).



4.4 *S,S'*-Quecksilber-bis-N-acetyl-L-cystein-methylamid (4)

2,66 g (10 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurden mit Na in fl. NH_3 behandelt und der nach Abdampfen des NH_3 verbleibende Rückstand sorgfältig getrocknet. Das Substanzgemisch wurde mit 25 ml absol. Methanol extrahiert; die Hauptmenge der anorganischen Salze blieb dabei ungelöst. In den methanol. Extrakt wurde eine Lösung von 1,49 g Quecksilber(II)-sulfat in 6 ml $\text{H}_2\text{O} + 0,5$ ml konz. H_2SO_4 eingetropf. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zuerst mit 0,1 *n*- H_2SO_4 , und dann mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat keine Sulfationen mehr enthielt. Ausb. 2,4 g (87% d. Th.), Schmp. 267° (Zers.), $[\alpha]_D^{23} = +27,7^\circ$ ($c = 1$; Ameisensäure).



(Substanz ist schwer verbrennbar!)

4.5 Oxydation von *S,S'*-Quecksilber-bis-N-acetyl-L-cystein-methylamid

500 mg 4 wurden sorgfältig pulverisiert und in 25 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren wurde in die Suspension solange aus einer Bürette eine 0,1 *n*-

Jodlösung eingetroppt, bis die Jodlösung sich nicht mehr entfärbte. Das Mercaptid ging dabei völlig in Lösung. Verbrauch: 21 ml 0,1*n*-Jodlösung (quantitativ). Die Lösung wurde auf etwa 10 ml eingengt und, wie unter 4.3 beschrieben, an Sephadex G 25 chromatographiert. Ausb. 112 mg N,N'-Bis-N-acetyl-L-cystin-bis-methylamid (35% d. Th.), Schmp. 261°, $[\alpha]_D^{25} = -69^\circ$ ($c = 1$; Wasser).

4.6 *S,S'*-Cadmium-bis-N-acetyl-L-cystein-methylamid (5)

Aus 500 mg (1,88 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurde die S-Benzylgruppe mit Na in fl. NH₃ abgespalten. Der Rückstand wurde in 25 ml sauerstofffreiem Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig auf pH 4—5 eingestellt. Dazu wurde eine wäbr. Lösung von 370 mg (1,5 Äquivalente) Cadmiumacetat-dihydrat gegeben und die Reaktionslösung im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wurde in wenig Wasser aufgenommen und auf einer Sephadex-G-25-Säule chromatographiert. Ausb. 292,5 mg (67% d. Th.), Schmp. 219°.

C₁₂H₂₂O₄N₄S₂Cd. Ber. C 31,14, H 4,79, N 12,10, S 13,85, Cd 24,29.
Gef. C 31,16, H 5,31, N 12,22, S 13,67, Cd 23,50.

4.7 *S*-(*N*-Äthylsuccinimido)-*N*-acetyl-L-cystein-methylamid (6)

Von 2,66 g (10 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurde die S-Benzyl-Schutzgruppe abgespalten. Der gut getrocknete Rückstand wurde mit absol. Methanol extrahiert. Die Extraktionslösung wurde mit methanol. HCl auf pH 6 eingestellt und 1,25 g (10 mMol) N-Äthylmaleinimid in methanol. Lösung zugesetzt. Nach einigen Stdn. kristallisierte aus der Lösung **6** in farblosen Nadeln aus. Aus dem Filtrat konnte durch Einengen eine 2. Fraktion gewonnen werden. Die Verbindung **6** wurde 3mal aus Wasser unkristallisiert. Ausb. 2,5 g (83% d. Th.), Schmp. 201—202°, $[\alpha]_D^{25} = -70,2^\circ$ ($c = 1$; Wasser).

C₁₂H₁₉O₄N₃S. Ber. C 47,82, H 6,35, N 13,94, S 10,64.
Gef. C 47,65, H 6,33, N 13,86, S 10,37.

4.8 *S*-(2,4-Dinitrophenyl)-*N*-acetyl-L-cystein-methylamid (7)

Von 2,66 g (10 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurde die S-Benzylgruppe abgespalten. Der erhaltene Rückstand wurde mit 25 ml absol. Methanol extrahiert und zu der auf pH 8 eingestellten Extraktionslösung eine Lösung von 1,86 g (10 mMol) 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol²³ in 20 ml Methanol gegeben. Die nach kurzer Zeit sich abscheidenden Kristalle wurden abgesaugt und einmal aus Methanol unkristallisiert. Ausb. 1,95 g (57% d. Th.), Schmp. 231—232°, $[\alpha]_D^{24} = -8,9^\circ$ ($c = 1$; Dimethylformamid).

C₁₂H₁₄O₆N₄S. Ber. C 42,11, H 4,12, N 16,37, S 9,37.
Gef. C 42,30, H 4,12, N 16,03, S 9,09.

4.9 *S*-(Phenylquecksilber)-*N*-acetyl-L-cystein-methylamid (8)

2,66 g (10 mMol) N-Acetyl-S-benzyl-L-cystein-methylamid wurden mit Na in fl. NH₃ behandelt. Der nach der Abspaltung der S-Benzylgruppe vorliegende Rückstand wurde mit 25 ml absol. Methanol extrahiert und in den Extrakt eine Lösung von 2,97 g (10 mMol) Phenylquecksilberhydroxid²⁴ in

²³ H. Zahn und A. Würz, Angew. Chem. **63**, 147 (1951).

²⁴ R. M. Schramm, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1831 (1947).

200 ml Methanol eingetroppt. Das S-(Phenylquecksilber)-N-acetyl-L-cystein-methylamid fiel sofort als feinkristalliner weißer Niederschlag aus. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Ameisensäure/Wasser umkristallisiert. Ausb. 3,90 g (68% d. Th.), Schmp. 268—270°, $[\alpha]_D^{23} = +13,1^\circ$ ($c = 0,5$; Ameisensäure).

$C_{12}H_{16}O_2N_2SHg$. Ber. C 31,82, H 3,56, N 6,19, S 7,08, Hg 44,29.
Gef. C 28,70, H 3,22, N 4,72, S 6,73, Hg 43,53.

(Substanz schwer verbrennbar!)

4.10 1,5-Bis-[S-(N-acetyl-L-cystein-methylamido)]-2,4-dinitrobenzol (9)

Die Thiolkomponente wurde wiederum als methanol. Extrakt des Rückstandes nach der Behandlung von 2,66 g (10 mMol) des geschützten Cystein-derivates mit Na in fl. NH_3 gewonnen. Die Extraktionslösung wurde mit verd. NaOH auf pH 8 eingestellt und gerührt. In die Lösung wurden 1,02 g (5 mMol) 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol, gelöst in 50 ml Methanol, eingetroppt. Eine hellgelbe Substanz schied sich ab. Der pH-Wert der Lösung sank während der Reaktion und wurde mehrmals durch Zugabe von verd. NH_3 wieder auf 8 gebracht. 2 Stdn. nach Beendigung der Reaktion wurde die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Methanol gewaschen und 2mal aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1,99 g (71% d. Th.), Schmp. 230—235° (Zers.), $[\alpha]_D^{23} = +23,8^\circ$ ($c = 1$; Ameisensäure).

$C_{18}H_{24}O_8N_6S_2$. Ber. C 41,85, H 4,68, N 16,27, S 12,47.
Gef. C 41,83, H 4,56, N 16,15, S 12,23.

4.11 3,3'-Dinitro-4,4'-bis-[S-(N-acetyl-L-cystein-methylamido)]-diphenylsulfon (10)

Dieses Derivat wurde in gleicher Weise und mit der gleichen Menge Ausgangsmaterial dargestellt wie 1,5-Bis-[S-(N-acetyl-L-cystein-methylamido)]-2,4-dinitrobenzol (4.10). Allerdings mußte zum Lösen des 3,3'-Dinitro-4,4'-difluor-diphenylsulfons (1,58 g, 5 mMol) ein Gemisch aus Methanol/Dimethylformamid 1 : 1 verwendet werden. Ausb. 1,85 g (56% d. Th.), Schmp. über 300°, $[\alpha]_D^{23} = +17,3^\circ$ ($c = 0,5$; Ameisensäure).

$C_{24}H_{28}O_{10}N_6S_3$. Ber. C 43,89, H 4,30, N 12,80, S 14,70.
Gef. C 44,26, H 4,20, N 12,85, S 11,73.

Danksagung

Wir danken dem Gesamtverband der Textilindustrie in der Bundesrepublik Deutschland — Gesamttextil — e. V., Frankfurt/Main, der Arbeitsgemeinschaft Industrieller Forschungsvereinigungen e. V., Köln, und dem Bundesministerium für Wirtschaft, Bonn, für die Förderung des Forschungsvorhabens. Ferner danken wir dem Landesamt für Forschung beim Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf. Dem Verband der Chemischen Industrie, Düsseldorf, und seinen Mitgliedsfirmen danken wir für die Überlassung von Chemikalien im Rahmen von Hochschullieferungen.