Intensitätsverlusten durch die IR-Absorption von CO₂ und Wasserdampf wurde bei den Aufnahmen im CsBr-Bereich durch Spülen mit gereinigtem Stickstoff eine feuchtigkeits- und CO₂-freie Atmosphäre im Gerät aufrecht erhalten. Einzelne Proben der Wasserstoffverbindungen wurden zum Vergleich auch als KBr-Preßlinge vermessen, wobei keine Änderungen gegenüber den Nujol-Spektren zu beobachten waren.

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. W. HIEBER danken wir für die Förderung unserer Arbeit auf das herzlichste; ebenso danken wir Herrn Professor Dr. H. ZIMMERMANN für wertvolle Diskussionen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie sind wir für die gewährte Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

¹⁸ BRAUER, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, F. Enke Verlag Stuttgart, 1962.

¹⁹ Vgl. F. HEIN u. H. LILIE, Z. anorg. allg. Chem. **270**, 45 [1952].

Synthese von Serinpeptiden I

H. Voss

Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmitteltechnologie, Technische Universität Berlin

(Z. Naturforsch. **20 b**, 116–121 [1965]; eingegangen am 15. Oktober 1964)

Es wird über die Synthese einer Reihe von *N*-Carbobenzoxy-aminosäuren und -peptidsäuren sowie Aminosäure- und Peptidbenzylester-Derivaten, die als Ausgangsprodukte zur Darstellung verschiedener Serinpeptide dienen, berichtet.

(Die verwendeten Abkürzungen: Aminosäuresymbole nach E. BRAND u. J. T. EDSALL, Ann. Rev. Biochem. **16**, 223 [1947]; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; DMF = Dimethylformamid; OBz = Benzylester; pts = *p*-Toluolsulfonsäure; Z = Carbobenzoxy.)

Im Rahmen von enzymatischen Untersuchungen an Casein- und Eidotterprodukten waren an unserem Institut Peptidgemische erhalten worden, die u. a. phosphorsäurehaltige Serinpeptide enthielten. Solche Serinpeptide scheinen eine besondere physiologische Wirkung zu besitzen. Aus diesem Grunde sollten sie näher untersucht werden. Eine Isolierung der einzelnen Peptide aus dem Gemisch bereitete jedoch große Schwierigkeiten. Säulenchromatographisch waren verschiedene Fraktionen erhalten worden, die sich aber nicht weiter auftrennen ließen, wie es für eine Sequenzanalyse der einzelnen Komponenten des Gemisches erforderlich war. Daher wurde zunächst durch Totalhydrolyse und papierchromatische Auftrennung das Spektrum der in den verschiedenen Fraktionen enthaltenden Aminosäuren ermittelt. An Hand der hiermit ermittelten einzelnen Aminosäuren sollten nun mittels Modellsubstanzen neue Erkenntnisse über die Eigenschaften derartiger Serinpeptide, und zwar sowohl in phosphorylierter als auch in nicht

phosphorylierter Form, gewonnen werden, die für die weiteren Auftrennungen und Untersuchungen nutzbringend verwendet werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese von phosphorsäurefreien Di-, Tri-, Tetra- und Penta-peptiden des Serins nebst den dazugehörigen Ausgangsderivaten berichtet.

Serinpeptide wurden erstmals von FISCHER ^{1, 2} in Form des racemischen H-DL-Ser-DL-ser-OH und eines teilweise racemisierten optisch aktiven H-L-Ser-L-ser-OH synthetisiert. Aber erst FRUTON ^{3, 4} war es, der mit Hilfe der Azidmethode eine größere Anzahl von optisch aktiven Serinpeptiden ohne Maskierung der Hydroxylgruppe des Serins, darstellte. Unter Verwendung von DCC als Peptid-Kondensationsmittel bereitete später FÖLSCH ⁵ eine weitere Anzahl optisch aktiver Serinpeptide. An diese zuletzt erwähnten Veröffentlichungen wurde in der vorliegenden Arbeit im wesentlichen angeknüpft.

Das zu lösende Problem führte zu einer speziellen Aufgabenstellung: Es waren eine Reihe von optisch aktiven Serinpeptiden mit bestimmter Aminosäuresequenz zu synthetisieren. Die Hydroxylgruppe des Serins hatte dabei ungeschützt zu bleiben, um später-

¹ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1501 [1907].

² E. FISCHER u. U. SUZUKI, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 4173 [1905].

³ J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry **146**, 463 [1942].

⁴ J. I. HARRIS u. J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry **191**, 143 [1951].

⁵ G. FÖLSCH, Acta chem. scand. **13**, 1407 [1959].

hin weitere Reaktionen, insbesondere eine Phosphorylierung, zu ermöglichen. Diese Peptide waren an den terminalen Amino- und Carboxylgruppen mit solchen Schutzgruppen zu versehen, die sich leicht wieder abspalten ließen und bei deren Abspaltung eine vorhandene O – P-Esterbindung an der Hydroxylgruppe des Serins erhalten blieb. Die Synthesewege waren so auszuwählen und auszuarbeiten, daß keine bzw. nur geringe Racemisierung erfolgte und die Möglichkeit gegeben war, die einzelnen Peptide in präparativ größerem Maßstab darzustellen. Das bedeutete, daß vom Endprodukt, entsprechend der Aufgabenstellung, alle Schutzgruppen mit einer einzigen schonenden Operation entfernt werden sollten. Diese Möglichkeit ließ sich durch die katalytische Abhydrierung der einzelnen Schutzgruppen erreichen. Durch die Festlegung dieses Syntheseweges wurde die große Zahl der vielen bekannten Schutzgruppen auf einige wenige eingeschränkt. Zum Schutz der Aminogruppe kamen nur noch die Carbobenzoxy- und die Triphenylmethylgruppe und für die Carboxylgruppe die Benzyl- bzw. *p*-Nitrobenzylester in Frage. Von diesen vier Schutzgruppen wurden die Carbobenzoxygruppe und die Benzylestergruppierung für die Synthese ausgewählt.

Zur Herstellung der gewünschten *N*-Carbobenzoxy-aminosäuren und -peptidsäuren wurde ein Verfahren von GUTTMANN und BOISSONNAS⁶ angewandt, welches bisher nur zur Bereitung des *N*-Z-L-Ser-OH angegeben wurde. Es zeigte sich, daß sich auch andere Aminosäuren und das Peptid Glycyl-glycin mit gutem Erfolg nach dieser Methode carbobenzoxylieren ließen. Die Ausbeuten lagen zwischen 65 – 89% d. Theorie. Eine Schwierigkeit, reine, kristallisierte Produkte zu erhalten, trat insofern auf, als beim Ansäuern der Lösung z. T. Komplexbildung eintrat. Es bildeten sich Gemische der *N*-Carbobenzoxy-aminosäuren mit ihren Salzen^{7–10}, die ebenfalls in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Die Komplexbildung konnte teilweise dadurch erkannt werden, daß zwei Produkte mit verschiedenen Schmelzpunkten erhalten wurden, z. B. *N*-Z-L-Phe-OH, oder daß z. B. der *N*-Z-L- α -Ala-

OH-Komplex ein Öl darstellte, während das reine *N*-Z-L- α -Ala-OH kristallin war. Durch starkes Ansäuern und durch nachträgliches Waschen der im organischen Lösungsmittel gelösten Produkte mit 0,5-*n*. bzw. 1-*n*. HCl konnte diese Schwierigkeit beseitigt werden.

Durch Verseifung von *N*-Carbobenzoxy-peptidbenzylestern mit 1-*n*. NaOH wurden die entsprechenden *N*-Carbobenzoxy-peptid-säuren erhalten. Während bei serinfreien *N*-Carbobenzoxy-benzylestern die Verseifung ohne Schwierigkeiten in ein bis zwei Stdn. mit guten Ausbeuten erfolgte, waren für die Verseifung serinhaltiger *N*-Carbobenzoxy-peptidbenzylester oftmals mehrere Tage notwendig, ehe eine weitgehende Verseifung eingetreten war. Die erzielten Ausbeuten lagen zwischen 30 – 70% d. Theorie. Schon früher machten HARRIS und FRUTON⁴ die Beobachtung, daß bei der Verseifung von serinhaltigen *N*-Carbobenzoxy-peptidestern Nebenreaktionen auftraten. Die Carbobenzoxygruppe ist bei der Verseifung von *N*-Carbobenzoxy-peptidestern nicht vollkommen alkalibeständig und bildet als Nebenprodukte Harnstoff- bzw. Hydantoin-Derivate^{11, 12, 13}. Außerdem besteht die Möglichkeit der Peptidspaltung, die bei der Verseifung von Methyl- und Äthylestern von Serinpeptiden beobachtet wurde^{4, 6}. Die Verseifung mußte auch unter sehr schonenden Bedingungen erfolgen, da Serin eine der am leichtesten racemisierenden Aminosäure¹⁴ ist und eine Racemisierung im alkalischen Medium bevorzugt erfolgt. Aus diesem Grunde wurden die Carbobenzoxy-peptidbenzylester mit einem Unterschuß oder gerade der theoretisch notwendigen Menge an NaOH bei Raumtemperatur stehen gelassen und danach aufgearbeitet. Die Abtrennung von unverseiftem *N*-Carbobenzoxy-peptidbenzylester erfolgte dabei nach dem Ansäuern der natronalkalischen Lösung mit HCl und Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel durch erneute Extraktion oder Lösung mit 1-*m*. Kaliumhydrogencarbonat, worin sich nur die *N*-Carbobenzoxy-peptidsäuren und ein Teil der Verunreinigungen lösten. Diese Kalium-

⁶ S. GUTTMANN u. R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta **41**, 1852 [1958].

⁷ S. S. BROWN u. R. WADE, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3280.

⁸ M. GOODMAN u. K. C. STUEBEN, J. org. Chemistry **24**, 112 [1959].

⁹ W. GRASSMANN u. E. WÜNSCH, Chem. Ber. **91**, 462 [1958].

¹⁰ E. P. GROMMERS u. J. F. ARENS, Rec. trav. chim. Pays-Bas **78**, 558 [1959].

¹¹ W. GRASSMANN, E. WÜNSCH u. G. FÜRST, G. FÜRST: Dipl.-Arbeit, Univ. München 1955; E. WÜNSCH: Dissert., Univ. München 1955.

¹² K. SCHLÖGL u. H. FABITSCHOWITZ, Mh. Chem. **84**, 937 [1953].

¹³ S. G. WALEY u. J. WARSON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 475.

¹⁴ F. S. DAFT u. R. D. COGHILL, J. biol. Chemistry **99**, 213 [1931].

hydrogencarbonat-Lösung wurde darauf mit HCl angesäuert, die *N*-Carbobenzoxy-peptidsäure mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und nach Trocknung und Abdestillation des Lösungsmittels umkristallisiert. Als einzige der dargestellten Verbindungen war das *N*-Z-L-Ser-L-leu-OH nicht zur Kristallisation zu bringen und mußte daher als Rohprodukt bei den späteren Reaktionen eingesetzt werden. Alle anderen Produkte konnten in kristallisierter Form erhalten werden.

Nach einem Verfahren von ZERVAS und Mitarbb.¹⁵ wurden die meisten Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonate in 70–90-proz. Ausbeute analysenrein hergestellt. H-DL-Ser-OBz-pts und H-L-Ser-OBz-pts wurden nach einer von FÖLSCH⁵ angegebenen Methode gewonnen. H-DL-Ser-OBz ist bisher nur als Benzolsulfonat und als Hydrochlorid^{16, 17} dargestellt worden, aber noch nicht als *p*-Toluolsulfonat.

Peptide lassen sich leichter zu den entsprechenden Benzylestern verestern. Ein von CROFTS und Mitarbb.¹⁸ angegebenes Verfahren wurde für die Darstellung einer Reihe bisher nicht auf diese Weise veresterter Peptide anzuwenden versucht. Bei diesen Versuchen konnten eine Anzahl neuer Peptidbenzylester-*p*-toluolsulfonate gewonnen werden. Sogar die Veresterung des Tetrapeptides Tetraglycin gelang auf diese Art. Bis auf zwei Ausnahmen waren alle neu dargestellten Produkte kristallin. Peptide, die das Serin C-terminal enthielten wie Glycyl-L-serin und Glycyl-glycyl-L-serin, ließen sich nicht kristallisiert erhalten und mußten in Form der mehrmals umgefällten Rohprodukte für die weiteren Reaktionen eingesetzt werden. Dabei zeigte es sich später bei dem Versuch, das geschützte Pentapeptid *N*-Carbobenzoxy-tetraglycyl-L-serinbenzylester herzustellen, daß eine Veresterung des Tripeptides Diglycyl-L-serin auf diese Weise nicht erfolgt war. Das gewünschte Peptid ließ sich nicht isolieren. Aus diesem Grunde wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Durch Abspaltung des Carbobenzoxyrestes mit HBr kann man ebenfalls zu Peptidester-Derivaten gelan-

gen. Zunächst wurde hierfür ein Verfahren von BEN-ISHAÏ und BERGER¹⁹ verwandt. Sie arbeiteten mit einer Lösung von HBr in Eisessig. Das Verfahren besitzt aber verschiedene Nachteile. Enthält das betreffende Peptid Serin, so kann *O*-Acetylierung^{6, 20, 21} erfolgen und außerdem kann eine teilweise Verseifung der Estergruppen^{22, 23} eintreten. Dieses zeigte sich, als *N*-Z-DL-Ser-gly-OBz mit einer bei -10°C gesättigten Lösung von HBr in Eisessig umgesetzt wurde. Es wurde lediglich ein uneinheitliches Produkt in Form einer Schmiere erhalten. Durch weitere Umsetzung mit *N*-Z-Gly-OH wurde deshalb versucht, das geschützte Tripeptid *N*-Z-Gly-DL-ser-gly-OBz aufzubauen. Der Versuch mißlang; das geschützte Tripeptid konnte nicht isoliert werden. Dagegen führte die Einleitung von gasförmigem HBr in eine Suspension des geschützten Serinpeptides in Nitromethan zu dem gewünschten Erfolg. Hierbei wurde in Anlehnung einer von BENOÏTON und RYDON²⁴ angegebenen Vorschrift gearbeitet. Das geschützte Tripeptid *N*-Z-Gly-gly-L-ser-OBz ließ sich auf diese Weise in guter Ausbeute in das kristallisierte Tripeptidbenzylester-hydrobromid überführen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren ergab die Elementaranalyse ein nicht ganz analysenreines Produkt. Der Aufbau höherer geschützter Serinpeptide verlief mit diesem Produkt erfolgreich.

In den nachstehenden Tabellen wurden die einzelnen Verbindungen zusammengefaßt und mit Literaturhinweisen versehen, soweit sie bereits früher schon einmal, wenn z. T. auch nach anderen Methoden, synthetisiert worden waren.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden auf dem Mikroskopheiztisch 350 der Firma E. Leitz GmbH, Wetzlar, bestimmt.

Die Elementar-Analysen wurden im Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin ausgeführt*.

¹⁵ L. ZERVAS, M. WINITZ u. J. P. GREENSTEIN, J. org. Chemistry **22**, 1515 [1957].

¹⁶ G. RILEY, T. H. TURNBULL u. W. WILSON, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1373.

¹⁷ H. ZAHN u. J. F. DIEHL, Z. Naturforsch. **12b**, 85 [1957].

¹⁸ P. C. CROFTS, J. H. H. MARKES u. H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1959**, 3610.

¹⁹ D. BEN-ISHAÏ u. A. BERGER, J. org. Chemistry **17**, 1564 [1952].

²⁰ S. GUTTMANN u. R. A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta **42**, 1257 [1959].

²¹ S. GUTTMANN u. R. A. BOISSONNAS, Experientia [Basel] **17**, 265 [1961].

²² J. BAYER, S. DUALSZKY u. L. KISFALUDY, J. Chromatogr. [Amsterdam] **6**, 155 [1961].

²³ L. KISFALUDY, S. DUALSZKY u. J. BAYER, Chimia **14**, 368 [1960].

²⁴ L. BENOÏTON u. H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1960**, 3328.

* Fräulein Dr. U. FAASS bin ich für die Durchführung der Analysen zu Dank verpflichtet.

Verbindung	Schmp. [°C]	Literatur	Lit.-Schmp. [°C]	Ausbeute [%]	Umkrist. aus
<i>N</i> -Z-L- α -Ala-OH	86–88	10, 33	84–86	65,2	Ee
<i>N</i> -Z-Gly-OH	122,5–123,5	10 34, 35 36	119–120 120 122	79,8	Chl
<i>N</i> -Z-L-Leu-OH	Öl	9	Öl	—	—
<i>N</i> -Z-DL-Ser-OH	127,5–129,5	34	125	82,4	Ee/Chl
<i>N</i> -Z-L-Ser-OH	120–121	3 6 37 38	121 119,5 119–120 117–119	81,8	Ee/Chl
<i>N</i> -Z-Gly-gly-OH	183,5–185,5	27, 34, 39	178	89,0	H ₂ O
<i>N</i> -Z-L- α -Ala-L-phe-OH	130–132	25 26	56–58 122	82,9	Ee/P Ae
<i>N</i> -Z-L-Leu-gly-OH	119–121	27 28 29 30 31	118 117 114–115 112–113 113	90,8	Ee/P Ae
<i>N</i> -Z-L-Ser-L-leu-OH	klebrige Masse	—	—	—	—
<i>N</i> -Z-L-Ser-L-ser-OH	196–197,5	3 4	169–171 186–187	69,6	Ee/Dio/P Ae
<i>N</i> -Z-L-Ser-gly-gly-OH	167,5–169,5	—	—	35,1	Ee/Dio/P Ae

Tab. 1. *N*-Carbobenzoxo-aminosäuren und -peptidsäuren. Abkürzungen: Ee = Essigester, Chl = Chloroform, Dio = Dioxan, P Ae = Petroläther (Sdp. 40–60 °C).

Verbindung	Schmp. [°C]	Literatur	Lit.-Schmp. [°C]	Ausbeute [%]	Umkrist. aus
H-L-Asp(OBz) ₂ · pts	161–162	15	158–160	80,0	Me/Ae/P Ae
H-L-Glu(OBz) ₂ · pts	145–146	15	144–145	80,0	Me/Ae/P Ae
H-Gly-OBz · pts	132–135,5	15	132–134	89,0	Me/Ae/P Ae
H-L-Leu-OBz · pts	160–161	15	158,5–160	76,7	Me/Ae/P Ae
H-L-Phe-OBz · pts	170–172	15 40	170,5–171,5 164–165,5	70,6	Me/Ae/P Ae
H-DL-Ser-OBz · pts	106–108	—	—	80,5	iP/Ae
H-L-Ser-OBz · pts	65,5–68	5	94–95	76,8	iP/Ae
H-L- α -Ala-L-phe-OBz · pts	137,5–139,5	—	—	82,5	Me/Ae/P Ae
H-Gly-gly-OBz · pts	157,5–158,5	18	153	84,7	A
H-Gly-L-ser-OBz · pts	oranges Öl	—	—	—	iP/Ae
H-L-Ser-gly-OBz · pts	181–183	32	180	65,9	Me/Ae
H-Gly-gly-gly-gly-OBz · pts	196–199 (Zersetz.)	—	—	33,6	DMF/Ae
H-Gly-gly-L-ser-OBz · HBr	95–98	—	—	69,3	Me/Ae/P Ae

Tab. 2. Aminosäure- und Peptidbenzylester-*p*-toluolsulfonate bzw. -hydrobromide. Abkürzungen: A = Äthanol 95-proz., Ae = Äther, DMF = Dimethylformamid, iP = *iso*-Propanol, Me = Methanol, P Ae = Petroläther (Sdp. 40–60 °C).

aufsatzes nach Stark und Dean fünf Stdn. lang azeotrop unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Benzol und der überschüssige Benzylalkohol im Vakuum abdestilliert, wobei die Badtemperatur 125 °C nicht überschritt. Zu dem Rückstand wurde absoluter Äther zugesetzt, bis keine Niederschlagsbildung mehr erfolgte.

Dann wurde das ganze mehrere Tage bei 0 °C aufbewahrt.

In der gleichen Weise wurden 4,93 g H-Gly-gly-gly-OH mit 3,8 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat, 20 cm³ Benzylalkohol und 20 cm³ Benzol zur Reaktion gebracht.

³² D. THEODOROPoulos, H. BENNICH, G. Fölsch u. O. MELLANDER, Nature [London] **184**, 187 [1959].

³³ A. WINTERSTEIN, B. HEGEDÜS, B. FUST, E. BÖHNI u. A. STUDER, Helv. chim. Acta **39**, 229 [1956].

³⁴ M. BERGMANN u. L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

³⁵ H. E. CARTER, R. L. FRANK u. M. W. JOHNSTON, Org. Syntheses **23**, 13 [1943].

³⁶ R. A. BOISSONNAS u. G. PREITNER, Helv. chim. Acta **36**, 875 [1953].

³⁷ E. BAER u. J. MAURUKAS, J. biol. Chemistry **212**, 25 [1955].

³⁸ J. A. MOORE, J. R. DICE, E. D. NICOLAIDES, R. D. WESTLAND u. L. WITTE, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2884 [1954].

³⁹ S. GOLDSCHMIDT u. H. LAUTENSCHLAGER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953].

⁴⁰ H. SCHWARZ u. K. ARAKAWA, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5691 [1959].

L- α -Alanyl-L-phenylalanin-benzylester-p-toluolsulfonat

Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Methanol/Äther unter Zusatz von Petroläther (Sdp. 40–60 °C) umkristallisiert; kleine, weiße Nadeln.

Ausbeute: 10,29 g $\triangleq$ 82,5% d. Th.; Schmp. 137,5 bis 139,5 °C.

$C_{26}H_{30}N_2O_6S$ (498,6)

Ber. C 62,63 H 6,07 N 6,62 S 6,43,

Gef. C 61,98 H 6,14 N 5,51 S 6,41.

Glycyl-glycin-benzylester-p-toluolsulfonat

Der abgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur Reinigung wurde aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert; weiße, schuppenartige Kristalle.

Ausbeute: 8,35 g $\triangleq$ 84,7% d. Th.; Schmp. 157,5 bis 158,5 °C. Lit. l. c.¹⁸; Schmp. 153 °C.

Glycyl-L-serin-benzylester-p-toluolsulfonat

Es hatte sich eine orange Schmiere an der Kolbenwandung niedergeschlagen. Die überstehenden Lösungsmittel wurden abdekantiert, der Rückstand wurde in Isopropanol gelöst, mit Äther erneut ausgefällt und bei 0 °C aufbewahrt. Das Produkt ließ sich nicht kristallisieren und wurde deshalb ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Umsetzung eingesetzt.

Ausbeute: 11,3 g Rohprodukt.

L-Seryl-glycin-benzylester-p-toluolsulfonat

Ein aus weißen Flocken bestehender Niederschlag wurde abgesaugt und nach mehrmaligem Waschen mit Äther an der Luft getrocknet. Rohprodukt 7,47 g,

Schmp. 180,5–184 °C. Das Rohprodukt wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert; weiße, schuppenartige Kristalle.

Ausbeute: 6,98 g $\triangleq$ 65,9% d. Th.; Schmp. 181 bis 183 °C. Lit. l. c.³²; Schmp. 180 °C.

Glycyl-glycyl-glycyl-glycin-benzylester-p-toluolsulfonat

Es hatten sich orange Flocken abgesetzt, die abgesaugt und mehrmals mit absolutem Äther gewaschen wurden. Nach dem Trocknen an der Luft wurde das Rohprodukt aus DMF/Äther umkristallisiert; weißes Pulver.

Ausbeute: 3,42 g $\triangleq$ 33,6% d. Th.; Schmp. 196 bis 199 °C, Zersetzung.

$C_{22}H_{28}N_4O_8S$ (508,5)

Ber. C 51,96 H 5,55 N 11,02 S 6,30,

Gef. C 52,08 H 5,73 N 10,84 S 6,42.

Glycyl-glycyl-L-serin-benzylester-hydrobromid

2,22 g *N*-Z-Gly-gly-L-ser-OBz wurden in 50 cm³ Nitromethan suspendiert und unter starkem Rühren 30 Min. lang ein lebhafter Gasstrom von HBr* in die Suspension eingeleitet. Danach wurde die Suspension sofort mit 150 cm³ absolutem Äther versetzt und drei Std. bei –15 °C aufbewahrt. Die Lösungsmittel wurden nun vom Niederschlag abdekantiert, der Niederschlag zweimal mit je 20 cm³ absolutem Äther versetzt und nach dem Umschütteln das Lösungsmittel jedesmal erneut abdekantiert. Der Rückstand wurde aus Methanol/Äther unter Zusatz von Petroläther (Sdp. 40–60 °C) umkristallisiert; weißes Pulver.

Ausbeute: 1,35 g $\triangleq$ 69,3% d. Th.; Schmp. 95–98 °C.

$C_{14}H_{20}N_3O_5Br$ (390,2)

Ber. C 43,09 H 5,17 N 10,77 Br 20,48,

Gef. C 40,65 H 5,86 N 10,46 Br 21,01.

* Der Firma Schering AG in Berlin danke ich für die freundliche Überlassung einer HBr-Bombe.