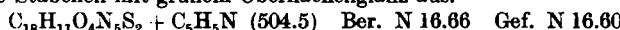


In alkohol. Kalilauge löst sich die Substanz mit tiefroter Farbe.

Pyridinsolvat: Löst man XII in wenig heißem Pyridin, so kristallisieren in der Kälte tiefrote Stäbchen mit grünem Oberflächenglanz aus.



Beim Erhitzen auf 200° beginnen die Kristalle zu sintern, und es entweicht Pyridin.

Pentaacetylverbindung des 5.5'-Diamino-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amins: 4.25 g XII ($1/_{100}$ Mol) werden in 25 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Eisessig gelöst und in der Wärme solange portionsweise Zinkstaub zugegeben, wie ein Aufsieden der Lösung zu beobachten ist. Dann wird noch 30 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung filtriert und in Wasser gegossen, wobei sich ein braunrotes Öl abscheidet, das nach 12 Std. zu einem hellbraunen Kristallbrei erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und anschließend aus Benzol erhält man farblose Rhomben, Schmp. 208–209°. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2$ (575.5) Ber. C 58.47 H 4.38 N 12.17 Gef. C 58.72 H 4.20 N 12.24

Oxydative Abbau des 4.4'-Bis-[m-nitro-phenyl]-dithiazolyl-(2.2')-amins: 11.4 g VII werden in einem 500-ccm-Kolben mit 100 ccm konz. Salpetersäure versetzt. Der Abbau verläuft unter stürmischer NO_2 -Entwicklung. Nach 1 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wird vom unlöslichen Anteil abfiltriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Die ausgefällte Substanz lässt sich aus verd. Alkohol umkristallisieren, Schmp. 141 bis 142°. Ausb. 2.1 g.

Der Misch-Schmp. mit m-Nitro-benzoësäure zeigt keine Depression.

Oxydative Abbau des 5.5'-Dinitro-4.4'-diphenyl-dithiazolyl-(2.2')-amins: 3.4 g XII ($1/_{100}$ Mol) werden mit 15 ccm konz. Salpetersäure auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. filtriert man vom unlöslichen Rückstand ab und kühlte die Lösung auf 0°. Der sich abscheidende krist. Niederschlag wird aus Alkohol umgelöst, Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzoësäure 121°.

229. Leonhard Birkofer*) und Ingeborg Hartwig: β -Aminosäuren, VIII. Mitteil.¹⁾: β -Aminosäure-Dipeptide

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 3. April 1956)

Herrn Professor Dr. Dr. med. h. c. F. Mietzsch zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet

Es wird die Synthese der beiden gemischten Dipeptide mit den Komponenten DL- α -Alanin und β -Alanin beschrieben sowie 6 weiterer Dipeptide, welche aus je 2 β -Aminosäuren zusammengesetzt sind.

Die Polypeptide Viomycin²⁾, Streptothricin³⁾, Streptolin⁴⁾, Roseothricin⁵⁾ und Geomycin⁶⁾, die neben mehreren α -Aminosäuren eine β -Aminosäure, und zwar β -Lysin enthalten, haben sich als Antibiotica erwiesen. Aus diesem Grunde lag es nahe, Peptide mit mindestens einer β -Aminosäure aufzubauen.

*) Jetzige Anschrift: Köln, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ VII. Mitteil.: L. Birkofer u. A. Birkofer, Chem. Ber. 89, 1226 [1956].

²⁾ T. H. Haskell, S. A. Fusari, R. P. Frohardt u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. 74, 599 [1952].

³⁾ H. E. Carter, W. R. Hearn, E. M. Lansford, A. C. Page, N. P. Salzman, D. Shapiro u. W. R. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 74, 3704 [1952].

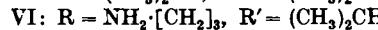
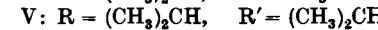
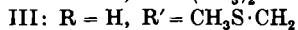
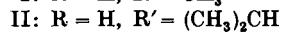
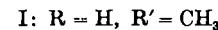
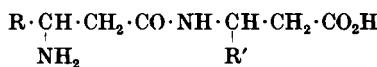
⁴⁾ E. E. Smissman, R. W. Sharpe, B. F. Aycock, E. E. van Tamelen u. W. H. Peterson, J. Amer. chem. Soc. 75, 2029 [1953]; E. E. van Tamelen u. E. E. Smissman, ebenda 75, 2031 [1953].

⁵⁾ K. Nakanishi, T. Ito u. Y. Hirata, J. Amer. chem. Soc. 76, 2845 [1954].

⁶⁾ H. Broekmann u. H. Musso, Chem. Ber. 88, 648 [1955].

Wir führten zunächst die Synthese von Dipeptiden unter Verwendung der unsymmetrischen Säureanhydride durch. Hierbei werden nach Th. Wieland und H. Bernhard⁷⁾ die *N*-Carbobenzoxy-amino-säuren mit Chlorameisen-säure-ester zu den gemischten Anhydriden umgesetzt, diese mit einer zweiten Aminosäure zur Reaktion gebracht und die Carbobenzoxy-Gruppe durch katalytische Hydrierung abgespalten.

An gemischten Dipeptiden stellten wir β -Alanyl-DL- α -alanin und DL- α -Alanyl- β -alanin dar. An reinen β -Dipeptiden, von denen bisher nur β -Alanyl- β -phenyl- β -alanin⁸⁾ und β -Alanyl- β -alanin⁹⁾ bekannt waren, synthetisierten wir β -Alanyl-DL- β -amino-buttersäure (I), β -Alanyl-DL- β -leucin (II), β -Alanyl-DL- β -methionin (III), DL- β -Leucyl-DL- β -amino-buttersäure (IV), DL- β -Leucyl-DL- β -leucin (V) und DL- β -Lysyl-DL- β -leucin (VI).



Zur Herstellung des β -Alanyl-DL- β -methionins (III) aus der *N*-Carbobenzoxy-Verbindung verwendeten wir Bromwasserstoff in Eisessig, da bei schwefelhaltigen Peptiden die katalytische Hydrierung bekanntlich versagt.

Die von uns erhaltenen Dipeptide sind gut kristallisierende Verbindungen mit Ausnahme des DL- β -Lysyl-DL- β -leucins (VI), dessen Pikrat jedoch in rhombischen Prismen kristallisiert.

Es sei darauf hingewiesen, daß auch DL- β -Lysin¹⁰⁾ nur ein viscoses Öl bildet. Erst jüngst gelang es Brockmann und Musso⁶⁾, das aus Geomycin isolierte L- β -Lysin zu kristallisieren. Beim Umkristallisationsversuch von II aus Dimethylformamid trat Formylierung zu *N*-Formyl- β -alanyl-DL- β -leucin ein.

Da die Verknüpfung der β -Amino-pimelinsäure mit einer weiteren Aminosäure auf Schwierigkeiten stieß, versuchten wir deren Lactam, die 2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure (VII), in ein Dipeptid überzuführen. VII stellten wir sowohl durch Verseifung ihres Äthylesters (VIII), als auch durch hydrierende Spaltung ihres Benzylesters (IX) dar. Die beiden Ester wurden aus β -Amino-pimelinsäure und den entsprechenden Alkoholen mittels Chlorwasserstoffsäure bzw. *p*-Toluolsulfonsäure gewonnen, wobei Ringschluß der als Zwischenprodukte auftretenden β -Amino-pimelinsäurecster eintritt. VIII¹¹⁾ erhielten wir außerdem durch Umsetzung von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-äthylester mit Stickstoffwasserstoffsäure. Hierbei ist zu beachten, daß diese portionsweise zugegeben wird, da bei anfänglichem Überschuß die Stickstoff-

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 572, 190 [1951].

⁸⁾ E. Dyer u. E. Ballard, J. Amer. chem. Soc. 59, 1697 [1937].

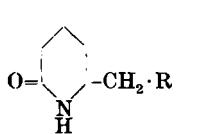
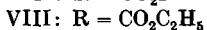
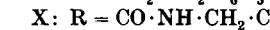
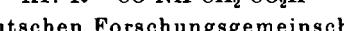
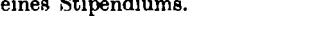
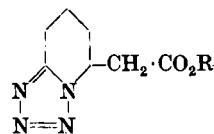
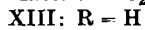
⁹⁾ H. Th. Hanson u. E. L. Smith, J. biol. Chemistry 175, 833 [1948].

¹⁰⁾ L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 749 [1953].

¹¹⁾ Andere Darstellung aus β -Keto-pimelinsäure-diäthylester-acetylhydrazen siehe L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 32 [1953].

wasserstoffsäure mit dem entstandenen Piperidonederivat unter Bildung von etwa 30% 1,5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9)-äthylester (XII) reagiert. Dieser Ester wurde durch Erhitzen mit Wasser zur 1,5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9) (XIII) verseift.

VII wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt und dieses mit Glycin-äthylester zum [2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin-äthylester (X) umgesetzt. Die vorsichtige Verseifung von X ergab das gewünschte [2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin (XI).

VII: R = CO₂HVIII: R = CO₂C₂H₅IX: R = CO₂·CH₂·C₆H₅X: R = CO·NH·CH₂·CO₂C₂H₅XI: R = CO·NH·CH₂·CO₂HXII: R = C₂H₅

XIII: R = H

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft dankt I. Hartwig ergebenst für die Gewährung eines Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

N-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- α -alanin: Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanin¹²⁾ (0.0067 Mol) in 15 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden unter Röhren zunächst 0.93 ccm Triäthylamin (0.0067 Mol) und anschließend 0.64 ccm Chlorameisensäure-äthylester (0.0067 Mol) zugetropft, wobei ein dicker Brei entstand. Nach 15 Min. Röhren bei 0° wurde eine auf 0° gekühlte Lösung von 0.6 g DL- α -Alanin (0.0067 Mol) in 3.4 ccm 2nNaOH zugegeben, 30 Min. bei 0° und 2 Std. bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans bei 30° Badtemperatur wurde mit 3.4 ccm 2nHCl versetzt und die bei 0° erstarrende Verbindung abgesaugt: 1.7 g Rohprodukt (87% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser und anschließend aus Chloroform, schillernde, rhombische Plättchen vom Schmp. 144–146°.

C₁₄H₁₈O₅N₂ (294.3) Ber. C 57.13 H 6.17 N 9.52 Gef. C 57.28 H 5.94 N 9.75

β -Alanyl-DL- α -alanin: 0.3 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- α -alanin (0.001 Mol) wurden in 20 ccm Methanol-Wasser (1:1) mit 0.03 g PdO bei gleichzeitigem Durchleiten von Wasserstoff geschüttelt. Nach 1 $\frac{1}{4}$ Std. wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft und der wasserlösliche Rückstand (0.15 g = 94% d. Th.) aus währ. Alkohol umkristallisiert, wobei 0.07 g verfilzte Nadeln vom Schmp. 238–239° erhalten wurden.

C₆H₁₂O₃N₂ (160.2) Ber. C 44.99 H 7.55 N 17.49 Gef. C 44.93 H 7.53 N 17.57

N-Carbobenzoxy-DL- α -alanyl- β -alanin: 1.5 g *N*-Carbobenzoxy-DL- α -alanin (0.0067 Mol) wurden wie oben mit 0.6 g β -Alanin (0.0067 Mol) zur Reaktion gebracht, wobei 1.25 g Rohprodukt (64% d. Th.) entstanden. Nach Umkristallisieren aus Wasser und anschließend zweimal aus Chloroform, kleine Prismen vom Schmp. 143° (Sintern ab 134°).

C₁₄H₁₈O₅N₂ (294.3) Ber. C 57.13 H 6.17 N 9.52 Gef. C 56.93 H 5.97 N 9.49

DL- α -Alanyl- β -alanin: 0.5 g *N*-Carbobenzoxy-DL- α -alanyl- β -alanin (0.0017 Mol) wurden mit 0.05 g PdO in 20 ccm Methanol-Wasser (1:1) 1 $\frac{1}{4}$ Std. unter Durch-

¹²⁾ Dargestellt nach R. H. Sifferd u. V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry 108, 757 [1935].

leiten von Wasserstoff geschüttelt. Nach Eindampfen der Lösung hinterblieben 0.25 g wasserlöslicher Rückstand (94% d. Th.), der aus 95-proz. Alkohol Plättchen vom Schmp. 210–211° lieferte.

$C_6H_{12}O_3N_2$ (180.2) Ber. C 44.99 H 7.55 N 17.49 Gef. C 44.65 H 7.80 N 17.60

N-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- β -amino-buttersäure: 9 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanin (0.04 Mol) in 30 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden wie oben mit 5.6 ccm Triäthylamin, 3.8 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 4.2 g DL- β -Amino-buttersäure in 20 ccm 2nNaOH umgesetzt, wobei 7/8 Stdn. bei 20° gerührt wurde. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans und Versetzen mit 20 ccm 2nHCl schieden sich bei 0° 11.9 g (96% d. Th.) *N*-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- β -amino-buttersäure ab, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 134–135° schmolzen.

Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol und Alkohol, schwerer in Benzol und heißem Wasser, unlöslich in Äther und Chloroform.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ (308.3) Ber. C 58.43 H 6.54 N 9.09 Gef. C 58.19 H 6.50 N 9.26

β -Alanyl-DL- β -amino-buttersäure (I): 5.2 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- β -amino-buttersäure (0.017 Mol) wurden in 60 ccm Methanol mit 0.5 g PdO im Wasserstoff-Strom 2 Stdn. geschüttelt. Die erhaltenen 2.9 g (98% d. Th.) wasserlösliche rohe I zeigten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther glänzende, lange Prismen vom Schmp. 222–224°.

$C_7H_{14}O_3N_2$ (174.2) Ber. C 48.26 H 8.10 N 16.08 Gef. C 48.59 H 8.05 N 15.88

N-Carbobenzoxy- β -alanyl-DL- β -leucin: 8.8 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanin (0.039 Mol) in 50 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden wie oben mit 5.6 ccm Triäthylamin, 3.7 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 5.0 g DL- β -Leucin¹³⁾ (0.04 Mol) in 20 ccm 2nNaOH während 8stdg. Röhren bei 20° umgesetzt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans und Versetzen mit 20 ccm 2nHCl wurde 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformschicht mit Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und das ölige Rohprodukt (12 g = 91% d. Th.) 3 mal aus Essigester unter Zusatz von Benzin umgelöst, wobei eine amorphe Substanz vom Schmp. 108° (nach vorherigem Sintern) anfiel.

$C_{17}H_{24}O_5N_2$ (336.4) Ber. C 60.70 H 7.19 N 8.33 Gef. C 60.30 H 6.95 N 8.44

β -Alanyl-DL- β -leucin (II): 12.0 g öliges Rohprodukt des *N*-Carbobenzoxy-II (0.0355 Mol) wurden in 100 ccm Methanol-Wasser (1:1) mit 1.2 g PdO 6 Stdn. unter Durchleiten von Wasserstoff geschüttelt. Die erhaltenen 6.4 g (89% d. Th.) wasserlösliches, rohes II ergaben nach 4 maligem Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Äther Nadeln vom Schmp. 223°.

$C_9H_{18}O_5N_2$ (202.3) Ber. C 53.44 H 8.97 N 13.85 Gef. C 53.25 H 8.73 N 14.01

II lässt sich bei 180° (10⁻³ Torr) sublimieren.

Durch kurzzeitiges Aufkochen von II in Dimethylformamid erhielten wir *N*-Formyl- β -alanyl-DL- β -leucin, das aus Dioxan in Prismen vom Schmp. 126–127° kristallisierte. Es ist sehr leicht löslich in Alkohol, Wasser und Methanol, unlöslich in Äther, Benzin und Benzol.

$C_{10}H_{18}O_4N_2$ (230.3) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17 Formyl 12.61

Gef. C 52.05 H 7.60 N 12.29 Formyl 12.68

β -Alanyl-DL- β -methionin (III): 2.23 g *N*-Carbobenzoxy- β -alanin (0.01 Mol) in 20 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden mit 1.4 ccm Triäthylamin, 0.95 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 1.5 g DL- β -Methionin¹⁴⁾ (0.01 Mol) in 5 ccm 2nNaOH umgesetzt und 6 Stdn. bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans und Versetzen mit 5 ccm 2nHCl wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformschicht mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende braungelbe, zähflüssige *N*-Carbobenzoxy-III (1.0 g = 28% d. Th.) wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei 20° 20 Min. mit 5 ccm Eisessig, der 37% Bromwasserstoffsäure enthielt, geschüttelt, wobei CO₂ entwich. Der beim Versetzen mit 50 ccm

¹³⁾ Dargest. nach L. Birkof er u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 529 [1953].

¹⁴⁾ Dargest. nach L. Birkof er u. I. Hartwig, Chem. Ber. 87, 1189 [1954].

absol. Äther sich bildende, halbfeste Niederschlag wurde in Wasser gelöst und das Halogen durch den Kationenaustauscher Amberlite IR-4 B entfernt. Nach Einengen der Lösung hinterblieben 0.6 g (96% d. Th.) hellgelbes, sprödes III, das beim Aufkochen mit 95-proz. Alkohol kristallin wurde. Aus wäßrigem Alkohol kleine Prismen vom Schmp. 212–213°.

$C_8H_{16}O_3N_2S$ (220.3) Ber. C 43.62 H 7.32 N 12.72 Gef. C 43.42 H 7.35 N 12.58

N-Carbobenzoxy-DL- β -leucin: 2.93 g DL- β -Leucin (0.0225 Mol) in 15 ccm 2*n* NaOH wurden auf 0° gekühlt und gleichzeitig unter Röhren tropfenweise mit 3.8 g Chlorameisensäure-benzylester und 5.6 ccm 4*n* NaOH versetzt. Nach je 10 Min. Röhren bei 0° und bei 20°, Filtrieren, 2 maligem Ausäthern und Ansäuern der wäßr. Schicht mit 5*n* HCl fielen 2.2 g (37% d. Th.) Öl an, das bei 0° erstarrte. Kleine Prismen aus Chloroform vom Schmp. 90–91°.

$C_{14}H_{18}O_4N$ (265.3) Ber. C 63.38 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.50 H 6.98 N 5.47

N-Carbobenzoxy-DL- β -leucyl-DL- β -amino-buttersäure: 1.32 g *N*-Carbobenzoxy-DL- β -leucin (0.005 Mol) in 30 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden mit 0.7 ccm Triäthylamin, 0.48 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 0.52 g DL- β -Amino-buttersäure in 2.5 ccm 2*n* NaOH umgesetzt und 1 Stde. bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans i. Vak. und Versetzen mit 2.5 ccm 2*n* HCl wurde das bei 0° erstarrende Öl abgesaugt (1.3 g = 74% d. Th.) und 2 mal aus wäßr. Alkohol umkristallisiert; kleine Drusen vom Schmp. 160° (Sintern ab 150°).

$C_{18}H_{26}O_5N_2$ (350.4) Ber. C 61.70 H 7.48 N 8.00 Gef. C 61.76 H 7.28 N 8.06

DL- β -Leucyl-DL- β -amino-buttersäure (IV): 16.3 g rohe *N*-Carbobenzoxy-IV (0.0465 Mol) wurden in 100 ccm Methanol und 30 ccm Wasser mit 1.7 g PdO 4 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Durchleiten von Wasserstoff geschüttelt. Beim Eindampfen i. Vak. hinterblieben 10.0 g (100% d. Th.) rohes Dipeptid. Nach Lösen in Alkohol unter Zusatz von reinem Dioxan bis zur eintretenden Trübung kristallisierten beim Stehenlassen bei 0° glänzende Plättchen vom Schmp. 199–200° aus. Zur Analyse wurde IV bei 180° (10^{-2} Torr) sublimiert.

$C_{10}H_{20}O_3N_2$ (216.3) Ber. C 55.53 H 9.32 N 12.95 Gef. C 55.26 H 8.82 N 12.87

N-Carbobenzoxy-DL- β -leucyl-DL- β -leucin: 1.32 g *N*-Carbobenzoxy-DL- β -leucin (0.005 Mol) in 30 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden mit 0.7 ccm Triäthylamin, 0.48 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 0.66 g DL- β -Leucin (0.005 Mol) in 2.5 ccm 2*n* NaOH umgesetzt und 1 Stde. bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans i. Vak. und Versetzen mit 2.5 ccm 2*n* HCl fielen 1.7 g (90% d. Th.) bei 0° erstarrendes Rohprodukt an. Nach zweimaligem Umlösen entweder aus wäßr. Alkohol, Essigester oder Toluol erhielten wir jeweils nur eine amorphe Substanz vom Schmp. 174° (Sintern ab 160°).

$C_{20}H_{30}O_5N_2$ (378.5) Ber. C 63.47 H 7.99 N 7.40 Gef. C 63.06 H 7.64 N 7.55

DL- β -Leucyl-DL- β -leucin (V): 1.4 g rohe *N*-Carbobenzoxy-V (0.0037 Mol) wurden in 25 ccm Methanol-Wasser (4:1) mit 0.15 g PdO unter Durchleiten von Wasserstoff geschüttelt. Das rohe wasserlösliche V (0.55 g = 62% d. Th.) wurde zunächst aus 95-proz. Alkohol unter Zusatz von Äther und anschließend aus 60-proz. wäßrigem Alkohol umkristallisiert; glänzende Nadeln vom Schmp. 251–253°.

$C_{12}H_{24}O_4N_2$ (244.3) Ber. C 58.99 H 9.90 N 11.47 Gef. C 58.83 H 10.36 N 11.43

N,N'- β , ε -Dicarbobenzoxy-DL- β -lysin: 2.8 DL- β -Lysin-monosulfat (dargest. nach l. c.¹⁰)) (0.0115 Mol) in 17.1 ccm 2*n* NaOH wurden während 45 Min. unter Kühlung bei 0° und Röhren abwechselnd mit 14.2 ccm 4*n* NaOH und 6.0 g Chlorameisensäure-benzylester versetzt. Nach weiteren 20 Min. Röhren bei 20° wurde 3 mal ausgeäthert, die wäßrig alkalische Schicht mit 5*n* HCl kongosauer gemacht und nach 2stdg. Aufbewahren bei 0° vom ausgeschiedenen *N,N'*- β , ε -Dicarbobenzoxy-DL- β -lysin abgesaugt: 4.85 g (100% d. Th.). Aus Essigester verfilzte Nadeln vom Schmp. 141°.

$C_{22}H_{26}O_6N_2$ (414.4) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 63.98 H 6.44 N 6.77

N,N'- β , ε -Dicarbobenzoxy-DL- β -lysyl-DL- β -leucin: 2.05 g *N,N'*- β , ε -Dicarbobenzoxy-DL- β -lysin (0.005 Mol) in 40 ccm reinem Tetrahydrofuran wurden mit 0.7 ccm Triäthylamin, 0.48 ccm Chlorameisensäure-äthylester und 0.66 g DL- β -Leu-

ein in 2.5 ccm 2n NaOH umgesetzt und 8 Stdn. bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. und Versetzen mit 2.5 ccm 2n HCl fielen 2.4 g (92% d. Th.) eines gelartigen Niederschlags aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester erhielten wir ein gelartiges Produkt vom Schmp. 161° (Sintern ab 148°).

$C_{28}H_{39}O_3N_3$ (527.6) Ber. C 63.74 H 7.07 N 7.97 Gef. C 63.51 H 7.47 N 8.12

DL- β -Lysyl-DL- β -leucin-dipikrat (VI-Dipikrat): 2.6 g rohes Dicarbobenzoxo-VI (0.005 Mol) in 50 ccm Methanol wurden 5 Stdn. mit 0.3 g PdO unter Durchleiten von Wasserstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt (1.1 g = 85% d. Th.), eine wasserlösliche spröde Substanz, konnte nicht kristallin erhalten werden. 0.5 g VI wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer kalt gesättigten währ. Pikrinsäurelösung versetzt, wobei sofort 0.5 g einer gelben Fällung entstanden. Nach Umkristallisieren aus Wasser zitronengelbe, rhombische Prismen vom Schmp. 218°.

$C_{12}H_{25}O_3N_3 \cdot 2C_6H_3O_7N_3(C_{24}H_{31}O_7N_9)$ (717.6) Ber. C 40.17 H 4.36 N 17.57

Gef. C 40.44 H 4.40 N 17.56

2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure-äthylester (VIII)

a) 1.0 g β -Amino-pimelinsäure (dargest. nach l.c.¹⁰) in 8 ccm absol. Alkohol wurde mit 8 ccm bei 20° mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Alkohol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde in Wasser aufgenommen, durch Amberlite IR-4 B halogenfrei gemacht und das Filtrat erneut i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Lösen des ölichen Rückstandes in Äther unter Zusatz von Benzin bis zur auftretenden Trübung, erhielten wir 0.3 g VIII, der nach Umkristallisieren aus Äther Drusen vom Schmp. 69 bis 71° ergab.

$C_9H_{15}O_3N$ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.65 Gef. C 58.11 H 7.77 N 7.31

b) 20.4 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-äthylester (0.120 Mol) wurden mit insgesamt 150 ccm Chloroform, das 3.5% Stickstoffwasserstoffsaure enthielt, in 3 Anteilen während 7 Stdn. bei 0° unter Röhren und Einleiten von Chlorwasserstoff umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde bei 40°/12 Torr abgedampft, der Rückstand über Nacht im Vak.-Exsicator über NaOH aufbewahrt, sodann mit 50 ccm Wasser gut durchgeschüttelt, die wäßrig salzaure Schicht mit Amberlite IR-4 B (Säulenmaße: 27 cm Länge, 3 cm ⌀) halogenfrei gemacht und nach Eindampfen des Filtrates der Rückstand (16.5 g) fraktioniert: 15.6 g VIII gingen bei 90–110° (5×10^{-2} Torr) über. VIII ließ sich nach dem Erstarren aus Chloroform unter Benzinzusatz umkristallisieren: Drusen vom Schmp. 68–71°. Der Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Präparat war nicht erniedrigt.

2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure-benzylester (IX): 5.0 g β -Amino-pimelinsäure (0.028 Mol) wurden mit 50 ccm Benzylalkohol, 0.6 g *p*-Toluolsulfonsäure und 160 ccm absol. Toluol unter Röhren 7 Stdn. auf 150° erhitzt, wobei Toluol-Wasser azeotrop abdestillierten. Nach Ausschütteln mit 100 ccm 5-proz. NaHCO₃-Lösung wurde die Toluolschicht mit Na₂SO₄ getrocknet und das Toluol i. Vak. abgedampft. Beim Fraktionieren des Rückstandes gingen 3.5 g IX (51% d. Th.) bei 140° (10^{-3} Torr) über. Das bald erstarrende Öl wurde aus Chloroform unter Zusatz von Benzin umkristallisiert: farblose, zu Sternen vereinigte Prismen vom Schmp. 87–88°.

$C_{14}H_{17}O_3N$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 68.18 H 6.90 N 5.69

2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure (VII)

a) aus VIII: 15.0 g VIII (0.082 Mol) wurden mit 100 ccm *n* NaOH 4 Stdn. geschüttelt, sodann mit 50 ccm 2n HCl versetzt, die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Soxhlet mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung ergab nach dem Einengen 12.8 g (100% d. Th.) VII. Nach Umkristallisieren aus reinem Tetrahydrofuran Drusen vom Schmp. 142–144°.

$C_7H_{11}O_3N$ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91 Gef. C 53.36 H 6.90 N 9.23

b) aus IX: 2.8 g IX (0.0118 Mol) wurden in 60 ccm Tetrahydrofuran-Wasser (2:1) mit 0.3 g PdO bei 20° hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats blieben 1.8 g (96% d. Th.) VII zurück, die aus Tetrahydrofuran Drusen vom Schmp. 143–144° lieferten. Der Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Präparat war nicht erniedrigt.

1.5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9)-äthylester (XII): 20 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-äthylester wurden mit 150 ccm Chloroform, das 3.5% Stickstoffwasserstoffsäure enthielt, auf 0° unter Rühren und Einleiten von Chlorwasserstoff gekühlt. Nach 7 Stdn. wurde das Chloroform i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers destillierte XII bei 90–120°/5 × 10⁻² Torr über. Das nach kurzer Zeit erstarrende Öl wurde aus Chloroform unter Benzinzusatz umkristallisiert: stark lichtbrechende Plättchen vom Schmp. 76–77°.

$C_9H_{14}O_2N_4$ (210.2) Ber. C 51.42 H 6.71 N 26.65 Gef. C 51.41 H 6.56 N 26.86

1.5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9) (XIII): 7.6 g XII (0.036 Mol) wurden mit 100 ccm Wasser im Einschlußrohr 65 Stdn. auf 130° erhitzt, nach dreimaligem Ausäthern die wäßr. Schicht i. Vak. eingedampft und der Rückstand (5.7 g = 87% d. Th.) aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert: derbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 187–189°, leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in Alkohol und unlöslich in Äther und Chloroform.

$C_7H_{10}O_2N_4$ (182.2) Ber. C 46.15 H 5.52 N 30.76 Gef. C 45.96 H 5.54 N 30.97

[2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin-äthylester (X): 1.84 g VII (0.0117 Mol) wurden mit 2.47 ccm frisch destilliertem Thionylchlorid 20 Min. auf 40° erwärmt. Das überschüss. Thionylchlorid wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand dreimal in Chloroform aufgenommen, dieses jeweils abgedampft und der Rückstand mit einer Lösung von 2.75 g Glycin-äthylester (0.0266 Mol) in 22 ccm Chloroform 12 Stdn. bei 20° geschüttelt. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Glycinester-hydrochlorid wurde die Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus absol. Alkohol umkristallisiert. 1.1 g (39% d. Th.) Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Chloroform bei 171–173° schmolzen.

$C_{11}H_{18}O_4N_2$ (242.3) Ber. C 54.53 H 7.49 N 11.56 Gef. C 54.56 H 7.29 N 11.77

[2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin (XI): 0.85 g X (0.0035 Mol) wurden 2 Stdn. mit 5 ccm *n* NaOH bei 20° geschüttelt, mit 5 ccm *n* HCl versetzt, i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand zweimal mit kochendem absol. Alkohol extrahiert. Nach Abfiltrieren vom NaCl wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand (0.7 g = 93% d. Th.) aus wenig absol. Alkohol umkristallisiert. Glänzende, rechteckige Plättchen vom Schmp. 166–167°.

$C_9H_{14}O_4N_2$ (214.2) Ber. C 50.46 H 6.59 N 13.08 Gef. C 50.71 H 6.40 N 13.32

230. Norbert Kreutzkamp und Heinrich Kayser: Über Carbonyl- und Cyan-phosphonsäure-ester. II. Mitteil.: Der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Phosphiten mit Brom- und Chlor-aceton¹⁾

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)]
(Eingegangen am 3. April 1956)

Durch Umsetzung von Triäthylphosphit mit Bromacetone werden Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester und β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester erhalten. Ersterer entsteht auch aus Natrium-diäthylphosphit und Chloracetone sowie bei der Reaktion von Diazo-aceton mit Diäthylphosphit. α -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester wurde aus Propionsäurechlorid und Triäthylphosphit dargestellt.

Wir haben kürzlich über die Umsetzung von halogenierten β -Dicarbonylverbindungen mit Triäthylphosphiten berichtet²⁾, bei der an Stelle der erwarteten Phosphonsäure-ester die isomeren Phosphorsäure-ester oder Gemische

¹⁾ I. Mitteil.: N. Kreutzkamp, Chem. Ber. 88, 195 [1955].

²⁾ N. Kreutzkamp u. H. Kayser, Naturwissenschaften 42, 415 [1955].