

der Kupfersalze erfolgte in der früher beschriebenen Weise^{5,6)}. Die Zuverlässigkeit der Methode wurde an reinem V und VI sowie an Mischungen von V und VI definierter Zusammensetzung erprobt. Die Fehlergrenze bei der Bestimmung von Isomerenverhältnissen beträgt $\pm 3\%$.

FRITZ MICHEEL und SIEGFRIED THOMAS

EINE NEUE PEPTID-SYNTHESE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 2. Oktober 1957)

N-p-Tosyl- α -aminoäuren bilden mit Formaldehyd über eine intermediäre *N*-Hydroxymethyl-Verbindung (II) Oxazolidon-Derivate (III). Diese setzen sich mit Aminen und Aminoäureestern unter Abspaltung von Formaldehyd in fast quantitativer Ausbeute zu Peptidderivaten um. Bei der Aufarbeitung werden die Estergruppen verseift. Nach Abspaltung der *p*-Tosylreste erhält man Peptide bzw. andere Aminoäure-amid-Derivate.

Wir berichten über eine neue Peptid-Synthese, bei der die entscheidende Stufe, nämlich die Verknüpfung zweier Aminoäurederivate unter Bildung einer Peptidbindung an den bisher untersuchten Beispielen in nahezu quantitativer Ausbeute verläuft. Ausgangsstoffe sind die gut zugänglichen *N-p-Tosyl- α -aminoäuren* (Ia, b). Das am N-Atom sitzende H-Atom wird unter der prototropen Wirkung des *p*-Tosylrestes zur leichten Kondensation mit Formaldehyd befähigt. Die nicht isolierbaren Zwischenprodukte (IIa, b) gehen sofort in die *N-p-Tosyl-oxazoliden-(5)-Derivate* (IIIa, b) über. Wir beschreiben hier diejenigen des *N-p-Tosyl-glycins* (Ia) und des *N-p-Tosyl-DL-alanins* (Ib). Diese reagieren mit primären Aminen verschiedener Art derart, daß die Aminogruppe mit der Lactongruppe unter Ringöffnung eine Peptidbindung bildet. Dabei wird Formaldehyd abgespalten. Die die Aminogruppe liefernden α -Aminoäuren werden in Form ihrer Ester angewendet. Bei der Aufarbeitung wird die Estergruppe abgespalten, so daß man die *N-p-Tosyl-peptide* erhält. Die Ausbeuten liegen meist, insbesondere bei den Dipeptid-Synthesen, bei über 90% d.Th.

Es werden so, ausgehend vom Glykokoll-Derivat (Ia), dargestellt:

N-[N-p-Tosyl-glycyl]-benzylamin (IVa), *N-[N-p-Tosyl-glycyl]-p-toluidin* (IVc), *N-p-Tosyl-glycyl-glycin* (IVe).

Ausgehend von *N-p-Tosyl-DL-alanin* erhält man:

N-[N-p-Tosyl-DL-alanyl]-benzylamin (IVb), *N-[N-p-Tosyl-DL-alanyl]-p-toluidin* (IVd), *N-p-Tosyl-DL-alanyl-glycin* (IVf).

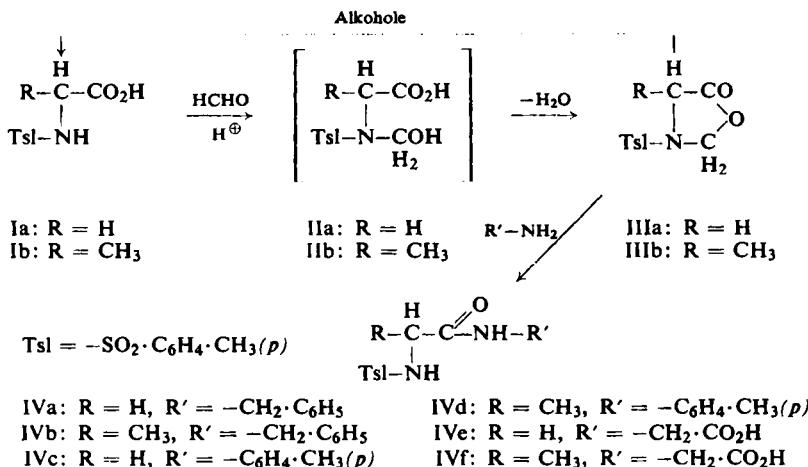
Die Tosylreste lassen sich in bekannter Weise aus den Peptiden abspalten¹⁾.

¹⁾ Z. B. mit Natrium in flüss. Ammoniak nach J. M. SWAN und V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 76, 3110 [1954].

Die leichte Zugänglichkeit der *N-p*-Tosyl- α -aminosäuren und der α -Aminosäureester, ferner die hohen Ausbeuten, lassen die Synthese als präparativ brauchbar erscheinen.

Überraschend ist das Verhalten der Oxazolidon-Derivate gegenüber Alkohol. Während das Alanin-Derivat (IIIb) soweit stabil dagegen ist, daß es aus Äthanol oder besser aus Isopropylalkohol umkristallisiert werden kann, setzt sich das Glykokoll-Derivat (IIIa) mit Äthanol bei längerem Erhitzen um. Man erhält *N-p*-Tosyl-glykokoll in hoher Ausbeute. Mit Aminen öffnet sich der Lactonring also in normaler Weise. Der Reaktion mit Alkoholen muß jedoch ein anderer Mechanismus zugrunde liegen, weil sonst der Ester gebildet werden müßte. Eine sekundäre Verseifung etwa gebildeter Ester ist unwahrscheinlich; die Spaltung vollzieht sich unter Ausschluß von Wasser.

Wir danken dem FONDS DER CHEMIE für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein Stipendium an den einen von uns (S. Th.).



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-p-Tosyl-oxazolidon-(5) (IIIa): 10.0 g *N-p*-Tosyl-glycin werden unter leichtem Erwärmen in 50.0 ccm Eisessig gelöst, 39.0 ccm Acetanhydrid und 6.9 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung zugegeben und 3 Stdn. im geschlossenen Gefäß bei 100° stehengelassen. Nach Abkühlung wird 1.0 ccm konz. Schwefelsäure hinzugefügt und weitere 30 Min. auf 95–100° erwärmt. Zu der schwach gelb gefärbten Lösung gibt man 3.5 g wasserfreies Natriumacetat und dampft i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Sirup wird mit konz. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Der entstehende feinkörnige weiße Rückstand wird abgesaugt, 2 mal mit Hydrogencarbonatlösung und 4 mal mit Wasser gewaschen und schließlich scharf getrocknet. Ausb. 5.4 g (51% d. Th.).

Aus Benzol-Ligroin (2:1) umkristallisiert, Schmp. 119–120°. Löslich in Essigester, Chloroform und heißem Benzol, schwer löslich in Äther und Wasser. Mit Natronlauge wird Formaldehyd abgespalten. Durch Kochen mit absol. Alkohol oder Isopropylalkohol wird *N-p*-Tosyl-glycin zurück erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NS}$ (241.3) Ber. C 49.78 H 4.60 N 5.81 Gef. C 49.66 H 4.71 N 5.70

3-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5) (IIIb): 10.0 g *N-Tosyl-DL-alanin* werden unter leichtem Erwärmen in 50.0 ccm Eisessig gelöst, 32.0 ccm Acetanhydrid und 6.7 ccm 35-proz. *Formaldehyd*-Lösung zugegeben und die Lösung 3 Stdn. im geschlossenen Gefäß bei 100° aufbewahrt.

Die weitere Verarbeitung erfolgt wie bei IIIa. Umkristallisiert wird aus Isopropylalkohol unter Verwendung von Aktivkohle. Derbe Nadeln vom Schmp. 104–105°, leicht löslich in Essigester, Benzol und heißem Ligroin, schwer löslich in Wasser und Äther.

$C_{11}H_{13}O_4N\dot{S}$ (255.3) Ber. C 51.75 H 5.13 N 5.49 Gef. C 51.53 H 5.13 N 5.77

N-(N-p-Tosyl-glycyl)-benzylamin (IVa): 1.00 g *3-p-Tosyl-oxazolidon-(5)* wird in 1.36 ccm *Benzylamin* eingetragen. Die Reaktion verläuft unter starker Erwärmung und Gasentwicklung. Beim Reiben erstarrt das Reaktionsprodukt kristallinisch. Es wird mit Äther aufgenommen und der rein weiße Niederschlag abgesaugt. Ausb. 1.25 g (95% d. Th.). Aus Benzol umkristallisiert, Plättchen vom Schmp. 113–114°, leicht löslich in Chloroform, Methanol und heißem Wasser, schwer löslich in Äther und Petroläther.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318.4) Ber. C 60.35 H 5.70 N 8.80 Gef. C 60.47 H 5.66 N 8.72

N-(N-p-Tosyl-DL-alanyl)-benzylamin (IVb): Man übergießt 2.0 g *3-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5)* mit 2.6 ccm *Benzylamin*. Unter starker Selbsterwärmung geht der größte Teil der Kristalle in Lösung, der Rest nach kurzem Erhitzen. Auf Anreiben hin erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei, der mit Äther versetzt und abgesaugt wird. Ausb. 2.4 g (92% d. Th.). Aus Benzol umkristallisiert, feine Nadeln vom Schmp. 121–122°, leicht löslich in Chloroform, Essigsäure und heißem Alkohol, schwer löslich in Wasser und Petroläther.

$C_{17}H_{20}O_3N_2S$ (332.4) Ber. C 61.42 H 6.07 N 8.43 Gef. C 61.61 H 6.09 N 8.38

N-(N-p-Tosyl-glycyl)-p-toluidin (IVc): Man erwärmt eine Mischung von 1.00 g *3-p-Tosyl-oxazolidon-(5)* und 2.67 g *p-Toluidin* bis zum klaren Schmelzfluß (ca. 65°) und anschließend für 1–2 Min. auf 100°. Das Reaktionsprodukt wird in wenig Äther gelöst und durch Zugabe von Ligroin kristallin ausgefällt. Ausb. 0.72 g (55% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol-Wasser (1:1) feine Nadeln vom Schmp. 139–140°, leicht löslich in Chloroform, Essigester und heißem Benzol, schwer löslich in Äther und Wasser.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318.4) Ber. C 60.35 H 5.70 N 8.80 Gef. C 60.14 H 5.72 N 8.68

N-(N-p-Tosyl-DL-alanyl)-p-toluidin (IVd): 1.00 g *3-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5)* und 1.68 g *p-Toluidin* werden fein verrieben und in einem Ölbad bei 60° zum Schmelzen gebracht. Man erwärmt anschließend für 15 Min. auf 100°, lässt abkühlen und versetzt den gelblichen Sirup mit 1.0 ccm Wasser und 1.0 ccm konz. Salzsäure. Der ölige Niederschlag wird auf Reiben hin kristallin. Nach ca. 15 Min. gibt man weitere 0.33 ccm konz. Salzsäure zu und saugt den farblosen Niederschlag ab. Ausb. 0.95 g (73% d. Th.). Aus Isopropylalkohol-Wasser (7:3) umkristallisiert, Tafeln vom Schmp. 174–175°, leicht löslich in Acetonitril, Tetrahydrofuran und heißem Essigester, schwer löslich in Wasser und Benzol.

$C_{17}H_{20}O_3N_2S$ (332.4) Ber. C 61.42 H 6.07 N 8.43 Gef. C 61.24 H 5.98 N 8.39

N-p-Tosyl-glycyl-glycin (IVe)²⁾: 1.50 g *3-p-Tosyl-oxazolidon-(5)* werden mit 1.24 ccm *Glycin-äthylester* übergossen. Unter starker Erwärmung tritt fast vollständige Lösung ein. Man erwärmt für 10 Min. auf 100°. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit 6.8 ccm Methanol aufgenommen und die Lösung mit 6.8 ccm 2 n NaOH versetzt. Nach 1 Stde. wird mit Salzsäure auf p_{H} 6 gebracht und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der teilweise kristalline Rückstand wird in der eben notwendigen Menge Wasser gelöst. Auf Zugabe von Salzsäure (p_{H} 1–2)

²⁾ Erstmalig dargestellt von R. SCHÖNHEIMER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 154, 210 [1926].

fällt ein Öl aus, das beim Anreiben kristallisiert. Ausb. 1.62 g (91 % d. Th.). Umkristallisiert wird mehrmals aus Wasser unter Zugabe von Aktivkohle. Derbe Nadeln vom Schmp. 178 bis 179° (Lit.²): 178.5°.

$C_{11}H_{14}O_5N_2S$ (286.3) Ber. C 46.14 H 4.93 N 9.79 Gef. C 46.01 H 5.08 N 9.77

N-p-Tosyl-DL-alanyl-glycin (IVf): 1.50 g *3-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5)* und 1.77 ccm *Glycin-äthylester* werden in der Kälte zusammengegeben. Unter starker Erwärmung und beim Schütteln tritt vollständige Lösung ein. Das Reaktionsgemisch wird abschließend noch für 10 Min. auf 60° erhitzt. Der farblose Rückstand wird in 10.7 ccm Methanol gelöst, mit 10.7 ccm 2 n NaOH versetzt und die Lösung nach 1 Stde. mit Salzsäure neutralisiert. Dann wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und der Rückstand in der eben notwendigen Menge Wasser wieder aufgenommen. Beim Ansäuern mit Salzsäure zum pH 1 – 2 kristallisiert *IVf* nach kurzem Anreiben aus. Ausb. 1.62 g (91 % d. Th.). Zur Reinigung kristallisiert man das Rohprodukt mehrmals aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle um. Feine Nadeln vom Schmp. 148 – 149° (Lit.²): 147°.

$C_{12}H_{16}O_5N_2S$ (300.3) Ber. C 47.98 H 5.37 N 9.33 Gef. C 47.96 H 5.48 N 9.50

Die Tosylreste können aus *IVe* und *IVf* in bekannter Weise abgespalten werden.

FRITZ MICHEEL und SIEGFRIED THOMAS

SYNTHESE DES POLY-METHYLEN-TYROSINS

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 9. Oktober 1957)

N-p-Tosyl-L-tyrosin (I) wird in seine 3,5-Dimethylol-Verbindung (II) übergeführt. Letztere wird mit *N-p-Tosyl-L-tyrosin* (1:1) zum Poly-methylen-*N-p-tosyl-tyrosin* (III) kondensiert. Dies ist entsprechend seiner Natur als Poly-C-Verbindung gegen Hydrolyse stabil.

Die übliche Polymerisation der α -Aminosäuren führt zu Peptiden und synthetischen Proteinen, wobei die Carboxylgruppe des einen mit der Aminogruppe eines zweiten Moleküls durch Peptidbindung verbunden ist. Tyrosin ist jedoch infolge seiner phenolischen Natur auch in der Lage, sich mit Formaldehyd zu Makromolekülen zu kondensieren, die in ihrer Struktur den Phenol-Formaldehyd-Kondensaten (Phenoplasten) entsprechen.

Setzt man Tyrosin mit Formaldehyd um, ohne die Aminogruppe zu schützen, so erhält man makromolekulare Kondensationsprodukte sehr unübersichtlicher Struktur¹⁾. Es reagieren dann nicht nur die aromatischen Ringe, sondern auch die Amino-

¹⁾ Im Alkalischen: A. E. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1011 [1946]; im Neutralen: H. F. HOLDEN und M. FREEMAN, Austral. J. exp. Biol. Med. Sci. **8**, 189 [1931]; im Säuren: A. PICTET und T. SPRENGLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2030 [1911]; H. FRAENKEL-CONRAT und H. S. OLCCOTT, J. biol. Chemistry **174**, 827 [1948].