

FRITZ MICHEEL und WALTER MECKSTROTH

## Peptidsynthesen nach dem Oxazolidon-Verfahren, III<sup>1)</sup>

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

(Eingegangen am 10. April 1959)

*N*-Carbobenzoxy-glycin wird mit Acetaldehyd, Benzaldehyd oder Chloral in die entsprechenden Oxazolidonderivate übergeführt. Letztere werden mit Benzylamin oder Glycinester umgesetzt zu *N*-Carbobenzoxy-glycin-benzylamid bzw. *N*-Carbobenzoxy-glycyl-glycinester. Aus diesem wird Glycyl-glycin gewonnen.

Oxazolidone aus *N*-Acyl-aminoäuren und Aldehyden wurden erst in neuerer Zeit dargestellt und genauer untersucht. Zwar wurde bereits 1903 die Darstellung des 5-Oxo-3-benzoyl-oxazolidins beschrieben<sup>2)</sup>, ohne daß jedoch seine Struktur ermittelt wurde. Es wurde lediglich die inzwischen als richtig erkannte Struktur angenommen.

F. WEYGAND und E. LEISING beschrieben 1954 das 3-Trifluoracetyl-5-oxo-2-phenyloxazolidin<sup>3)</sup>, dargestellt aus Trifluoracetyl-glycin und Benzaldehyd. Sein Verhalten gegenüber Aminen oder Aminoäureestern wurde nicht untersucht.

F. MICHEEL und S. THOMAS<sup>4)</sup> sowie D. BEN-ISHAI<sup>5)</sup> veröffentlichten 1957 Arbeiten über 3-Acyl-oxazolidone-(5).

BEN-ISHAI setzte Hippursäure, Phenacetursäure und die Cbz\*-Derivate von Glycin, DL-Alanin, L-Valin, L-Leucin und L-Phenylalanin mit Paraformaldehyd zu den entsprechenden Oxazolidonen um. Durch Umsetzung des Cbz-5-Oxo-oxazolidins mit Ammoniak und Benzylamin wurden Cbz-Glycin-amid bzw. Cbz-Glycin-benzylamid gewonnen.

MICHEEL und THOMAS<sup>4)</sup> stellten erstmalig aus *N*-Tosyl-aminoäuren Oxazolidone-(5) her und benutzten sie zu Peptidsynthesen<sup>1)</sup>. *N*-Tosyl-glycin und *N*-Tosyl-DL-alanin wurden in Eisessig mit Formalin und Acetanhydrid in Gegenwart geringer Mengen Schwefelsäure zu 3-Tosyl-5-oxo-oxazolidin und 3-Tosyl-5-oxo-4-methyl-oxazolidin umgesetzt. Aus diesen wurde durch Einwirkung von Benzylamin oder Glycinester *N*-Tosyl-glycin-benzylamid und *N*-Tosyl-DL-alanin-benzylamid bzw. *N*-Tosyl-glycyl-glycin und *N*-Tosyl-DL-alanyl-glycin dargestellt.

Im folgenden wird das von MICHEEL und THOMAS angewandte Prinzip zur Synthese von *N*-Tosyl-dipeptiden zur Darstellung von *N*-Cbz-Dipeptiden verwandt. Der Oxazolidonring wurde mit 1. Acetaldehyd in Form von Paraldehyd, 2. Benzaldehyd, 3. Chloral aufgebaut.

Durch längeres Erhitzen einer Lösung von *N*-Cbz-Glycin in Paraldehyd erhält man unmittelbar 3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin (I), jedoch in schlechter Ausbeute. Läßt man auf die Lösung von Cbz-Glycin in Paraldehyd bei Raumtemperatur

\*<sup>1)</sup> Cbz = Carbobenzoxy-Rest.

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: F. MICHEEL und H. HANEKE, Chem. Ber. 92, 309 [1959].

<sup>2)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 148 669; Dtsch. Reichs-Pat. 153 860. C. 1904 I, 411; 1905 II, 1301; 1904 II, 678. <sup>3)</sup> Chem. Ber. 87, 248 [1954].

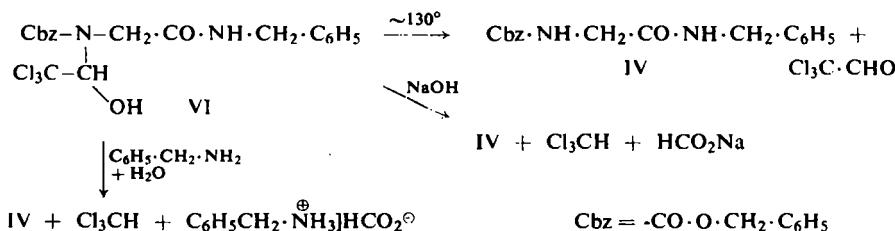
<sup>4)</sup> Chem. Ber. 90, 2906 [1957]. <sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. 79, 5736 [1957].

Thionylchlorid einwirken, so bildet sich ebenfalls I. Die Ausbeute beträgt jedoch maximal 25–30 % d. Th., da das Thionylchlorid sowohl mit dem Cbz-Glycin als auch mit bereits gebildetem Oxazolidon zu Nebenprodukten führt. An Stelle von Thionylchlorid wurde daher Acetanhydrid als wasserbindendes Mittel benutzt und Thionylchlorid in geringer Menge als Katalysator zugesetzt. Auf diese Weise konnte I in einer Ausbeute von 60 % d. Th. gewonnen werden. I zerfällt mit Alkalilaugen sofort unter Freisetzung von Acetaldehyd. Seine Struktur ergibt sich aus der Analyse und dem IR-Spektrum.

Da bei den weiter unten zu besprechenden Reaktionen von 3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin mit Aminen bzw. Aminosäureestern der freiwerdende Acetaldehyd sich als etwas störend erwies, wurden Oxazolidone mit anderen Aldehyden dargestellt. Die Verwendung von Benzaldehyd führte so zum 3-Cbz-5-Oxo-2-phenyl-oxazolidin (II) (Ausb. 60 % d. Th.). Es ist für die Umsetzungen mit Aminen und Aminosäureestern sehr gut geeignet. Mit Chloral wurde aus N-Cbz-Glycin das 3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidin (III) erhalten (Ausb. 72–73 % d. Th.). Die Struktur von II und III ergibt sich aus der Analyse und aus dem IR-Spektrum.

Die IR-Spektren der drei beschriebenen Oxazolidone zeigen im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen keine Absorption. Zwischen 1810/cm und 1820/cm treten starke Banden auf, die der Lactongruppierung zuzuordnen sind. Die Banden bei 1700/cm entsprechen dem Carbobenzoxy-Rest.

Die Umsetzung der drei Oxazolidone mit Benzylamin oder Glycinester führt in hoher Ausbeute zu N-Cbz-Glycin-benzylamid (IV) bzw. N-Cbz-Glycyl-glycinester (V). Die Reaktion tritt unter erheblicher Erwärmung beim Zusammengießen der Komponenten ein. Die Aminkomponente wird dabei im Überschuß angewandt (3 Mol.). Der N-Cbz-Glycyl-glycinester wird mit methanolischer *n*NaOH zum N-Cbz-Glycyl-glycin verseift. Die vorherige Isolierung des N-Cbz-Glycyl-glycinesters aus dem Reaktionsgemisch ist nur bei Verwendung von 3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin notwendig, da der freiwerdende Acetaldehyd in Gegenwart von Natronlauge durch Selbstkondensation zu einer erheblichen Verunreinigung des Reaktionsproduktes führt. Im Falle des 3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidins ist die Verwendung von



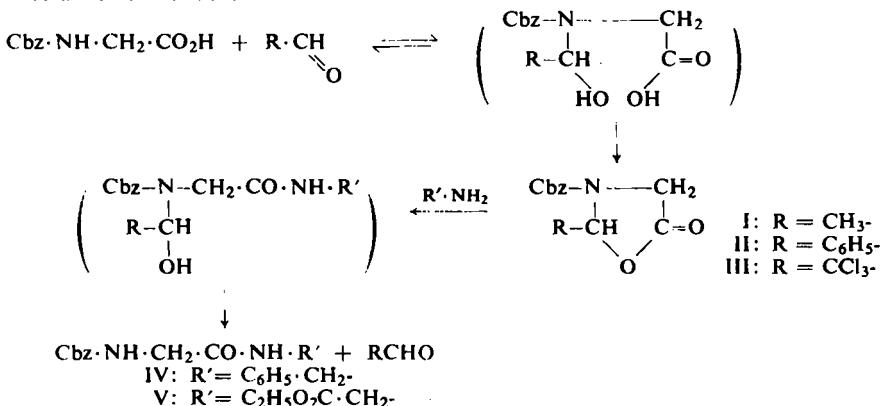
einem Mol. Natronlauge über das sonst notwendige Maß hinaus erforderlich, da das freiwerdende Chloral in Chloroform und Formiat zerfällt. Ferner ist bemerkenswert, daß bei der Umsetzung von 3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidin mit genau 1 Mol. Benzylamin in benzolischer Lösung N-Cbz-N-[ $\alpha$ -Hydroxy- $\beta,\beta$ -trichlor-äthyl]-glycin-benzylamid (VI) in einer Ausbeute von 85–86 % d. Th. entsteht.

Seine Struktur ergibt sich aus der Analyse und aus folgenden Reaktionen:

1. Bei etwa 130° wird Chloral abgespalten. Dabei geht das Produkt nahezu quantitativ in *N*-Cbz-Glycin-benzylamid über.

2. In Gegenwart verdünnter Natronlauge entsteht *N*-Cbz-Glycin-benzylamid. Dabei zerfällt das Chloral in Chloroform und Formiat. Mit Benzylamin verläuft die Reaktion ganz entsprechend.

Die Existenz des *N*-Cbz-*N*-[α-Hydroxy-β,β,β-trichlor-äthyl]-glycin-benzylamids rechtfertigt die Annahme, daß sowohl die Bildung der Oxazolidone aus *N*-Cbz-Glycin und Aldehyden als auch die Reaktionen der Oxazolidone mit Aminen nach den folgenden Mechanismen verlaufen:



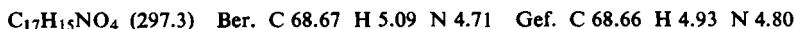
### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin (I):** Ein Gemisch von 10.0 g fein pulverisiertem *N*-Cbz-glycin, 50 ccm Paraldehyd, 15 ccm Acetanhydrid und 0.3 ccm Thionylchlorid wird 18 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Zur Zerstörung überschüssigen Acetanhydriids wird die braune Lösung danach mit 20 ccm Methanol versetzt. Dabei tritt starke Aufhellung ein. Nach 1/2 Stde. werden 5 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben und mit diesem als Bodenkörper die Lösung i. Vak. stark eingeengt. Der Rückstand wird in 30 ccm Benzol aufgenommen und einmal mit Wasser und einmal mit Hydrogencarbonatlösung unter Kühlung kräftig durchgeschüttelt. Die benzolische Lösung wird nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft, wobei das Rohprodukt auskristallisiert. Es wird zur Umkristallisation in 7.5 bis 8 ccm Isopropylalkohol gelöst und bis zur Trübung mit Benzin (Siedebereich 60–90°) versetzt. Ausb. 6.76 g 3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin (60 % d. Th.). Nach nochmaligem Umkristallisieren Schmp. 58.5°.

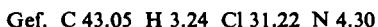
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (235.2) Ber. C 61.26 H 5.57 N 5.95 Gef. C 62.24 H 5.68 N 6.32

**3-Cbz-5-Oxo-2-phenyl-oxazolidin (II):** Ein Gemisch von 5.00 g *N*-Cbz-Glycin, 10 ccm Benzaldehyd, 5 ccm Acetanhydrid und 6 Tropfen Thionylchlorid wird unter gelegentlichem Umschütteln 6 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach setzt man der Lösung 25 ccm Benzol zu und schüttelt einmal mit Wasser und einmal mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung unter Kühlung kräftig durch. Die benzolische Lösung wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. stark eingeengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 30 ccm Benzin kräftig durchgeschüttelt und der krist. Rückstand abgesaugt. Umkristallisiert wird aus 15 ccm

warmem Isopropylalkohol unter Zusatz von 10 ccm Benzin. Ausb. 4.27 g (60 % d. Th.). Es wird nochmals aus Isopropylalkohol/Benzin umkristallisiert. Schmp. 102–103°.



*3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidin (III)*: 2.00 g *N-Cbz-Glycin* und ca. 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 5 ccm *Chloral* 11–12 Stdn. zu schwachem Sieden erhitzt. Die gelbe Lösung wird sodann i. Vak. eingedampft, der kristalline Rückstand gepulvert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung übergossen. Nach beendeter Gasentwicklung wird der Rückstand abgesaugt und mit kaltem Wasser gut gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Produkt aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2.35 g (72–73 % d. Th.). Schmp. 134–135°.



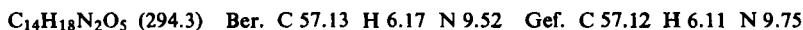
#### *N-Cbz-Glycin-benzylamid (IV)*

a) aus *3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin (I)*: 1.00 g *I* wird mit 1.36 g *Benzylamin* (3 Moll.) übergossen. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Nach 1 Stde. wird das teilweise kristalline Gemisch in 7 ccm Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Unter Kühlung lässt man auskristallisieren. Das *N-Cbz-Glycin-benzylamid* wird mehrfach aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 118° (Lit.<sup>5</sup>: 118–119°). Ausb. 1.13 g (89 % d. Th.).

b) aus *3-Cbz-5-Oxo-2-phenyl-oxazolidin (II)*: 2.00 g *II* werden mit 2.16 g *Benzylamin* (3 Moll.) übergossen. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Nach 1 Stde. wird das Reaktionsgemisch in wenig Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Unter Kühlung lässt man kristallisieren. Das anfallende *N-Cbz-Glycin-benzylamid* ist fast rein. Schmp. 117–118°. Ausb. 1.84 g (92 % d. Th.). Nach Umkristallisation aus Essigester/Petroläther Schmp. 118°.

c) aus *3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidin (III)*: 2.13 g *III* werden mit 2.0 g *Benzylamin* (3 Moll.) übergossen. Unter Erwärmung tritt schnell Lösung ein. Das Reaktionsgemisch wird 5 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach werden 12 ccm verd. Salzsäure (1:5) zugesetzt. Zur Vervollständigung der Kristallisation lässt man das Gemisch einige Zeit in der Kälte stehen. Nach dem Absaugen wird mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.80 g (95–96 % d. Th.). Schmp. 117–118°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 118°.

*N-Cbz-Glycyl-glycin-äthylester (V)* aus *3-Cbz-5-Oxo-2-methyl-oxazolidin (I)*: 2.80 g *I* werden mit 3.68 g *Glycin-äthylester* (3 Moll.) übergossen. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Nach 2 Stdn. wird das Reaktionsgemisch in 10 ccm Äther aufgenommen und unter Kühlung und dauerndem Schütteln mit 10 ccm verd. Salzsäure (1:4) versetzt. Nach 1 stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird das Rohprodukt abgesaugt. Ausb. 3.25 g (93 % d. Th.). Umkristallisiert wird aus Methanol/Wasser. Schmp. 82°.



#### *N-Cbz-Glycyl-glycin*

a) aus *N-Cbz-Glycyl-glycin-äthylester (V)*: 2.50 g *V* werden in 4.5 ccm Methanol gelöst und mit 4.5 ccm 2*n* NaOH versetzt. Nach 1 Stde. wird mit Salzsäure auf pH 6 gebracht und das Methanol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit etwas Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Man erhitzt zum Sieden und gibt noch so viel Wasser hinzu, daß der Niederschlag in Lösung geht. Beim Abkühlen kristallisiert *N-Cbz-Glycyl-glycin* in gut ausgebildeten Nadeln aus. Schmp. 178° (Lit.<sup>6</sup>: 178°). Ausb. 2.18 g (96 % d. Th.). Zur weiteren Reinigung wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 178°.

<sup>5</sup>) M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1200 [1932].

b) aus 3-Cbz-5-Oxo-2-phenyl-oxazolidin (*II*): 5.00 g *II* werden mit 5.20 g *Glycin-äthylester* (3 Mol.) übergossen. Beim Erhitzen tritt Lösung ein. Nach weiteren 5 Min. wird abgekühlt und je 25 ccm Methanol und 2*n* NaOH zugegeben. Nach 1 Stde. verfährt man, wie unter a) beschrieben. Das anfallende *N-Cbz-Glycyl-glycin* ist rein. Schmp. 178°. Ausb. 4.34 g (96 % d. Th.).

c) aus 3-Cbz-5-Oxo-2-trichlormethyl-oxazolidin (*III*): 2.00 g *III* werden mit 1.83 g *Glycin-äthylesier* übergossen. Man erhitzt die Lösung 5 Min. auf dem Dampfbad und gibt nach dem Abkühlen 11.8 ccm Methanol und 11.8 ccm 2*n* NaOH zu. Nach 1 Stde. verfährt man, wie unter a) beschrieben. Das anfallende *N-Cbz-Glycyl-glycin* schmilzt bei 178°. Ausb. 1.51 g (96 % d. Th.).

*N-Cbz-N-( $\alpha$ -Hydroxy- $\beta,\beta$ -trichlor-äthyl)-glycin-benzylamid (*VI*):* Eine Lösung von 1.00 g *III* in 10 ccm Benzol wird mit der Lösung von 0.316 g *Benzylamin* in 5 ccm Benzol versetzt. Man läßt 2½ Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Es sind dann 1.16 g *N-Cbz-N-( $\alpha$ -Hydroxy- $\beta,\beta$ -trichlor-äthyl)-glycin-benzylamid* auskristallisiert (85–86 % d. Th.). Zur weiteren Reinigung wird aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 130°.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (445.7) Ber. C 51.19 H 4.30 Cl 23.86 N 6.29  
Gef. C 51.02 H 4.18 Cl 23.97 N 6.65

· · · · ·

JOACHIM GOERDELER UND JOACHIM KANDLER

## Oxydationsstudien an einigen Amino-mercaptanen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 11. April 1959)

*o*-Substituierte Benzole mit 1. aliphatischer Amino- und aromatischer Mercapto-gruppe und 2. aliphatischer Mercapto- und aromatischer Aminogruppe wurden in wäßrig-alkoholischem Medium oxydiert. In der 1. Kategorie resultierten je nach *pH* Sulfenamid oder Disulfid; im geeigneten Fall trat weitere Dehydrierung zum 1,2-Benzisothiazol-Derivat ein. Es wurde ein *pH*-abhängiges Gleichgewicht Disulfid  $\rightleftharpoons$  Sulfenamid + Aminomercapton festgestellt. In der 2. Kategorie lief die Bildung des Sulfenamids (2,1-Benzisothiazol) und des Disulfids nebeneinander in *pH*-abhängigen Mengenverhältnissen. Ein Übergang Disulfid  $\rightarrow$  Sulfenamid konnte nur unter bestimmten oxydativen Bedingungen erzielt werden. Es wurde an diesem Beispiel gezeigt, daß auch unter günstigen sterischen Verhältnissen die aromatische Aminogruppe nicht in der Lage ist, die aliphatische Disulfid-Gruppe zu spalten.

Die milde Oxydation von Verbindungen, die gleichzeitig Mercapto- und primäre oder sekundäre Aminogruppe enthalten, sollte, nach Erfahrungen an Gemischen von entsprechenden monofunktionellen Verbindungen, zu Disulfiden R—S—S—R oder zu Sulfenamiden R—S—NR<sub>2</sub> führen. Im Fall der Sulfenamid-Bildung könnten Ringe oder Ketten entstehen.