

KAREL PODUSKA und HANS GROSS

Über α -Halogenäther, VII¹⁾

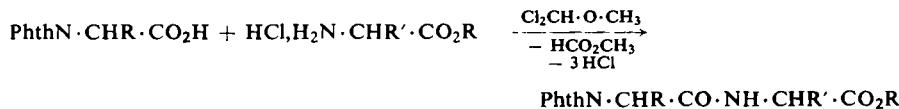
**Reaktionen von Dichlormethyl-alkyl-äthern
mit Aminosäurederivaten**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, und dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin

(Eingegangen am 31. August 1960)

Tosyl- bzw. Phthalyl-aminosäuren gehen mit überschüssigem asymm. Dichlormethyläther in die entsprechenden Chloride, Carbobenzoxy-aminosäuren in die *N*-Carboxyanhydride über. Mit molaren Mengen Dichlormethyl-alkyl-äthern erhält man bei Gegenwart von HCl-bindenden Mitteln die gemischten Anhydride von Acylaminosäuren und Orthoameisensäureester (III). Die Reaktionen dieser Verbindungen sowie Umsetzungen einiger polyfunktioneller Aminosäurederivate mit asymm. Dichlormethyläther werden beschrieben.

Wie früher gefunden wurde, geben Phthalyl-aminosäure und Aminosäureester-hydrochlorid beim Behandeln mit asymm. Dichlormethyläther in der Wärme in guten Ausbeuten das entsprechende Dipeptid²⁾:



In der vorliegenden Arbeit sollten die Anwendungsmöglichkeiten der asymm. Dichlormethyl-alkyl-äther für Peptidsynthesen weiter verfolgt werden.

A. DARSTELLUNG VON ACYLAminosäURECHLORIDEN UND *N*-CARBOXYANHYDRIDEN

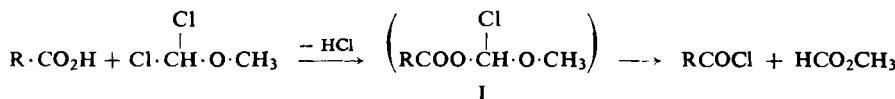
Bei der Reaktion von asymm. Dichlormethyläther³⁾ mit Carbonsäuren erhält man, wie früher berichtet wurde²⁾, nach einfacher Aufarbeitung in guter Ausbeute Acyl-

¹⁾ VI. Mitteil.: A. RIECHE und H. GROSS, Chem. Ber. 93, 259 [1960]. Diese Arbeit ist gleichzeitig als XXXII. Mitteil. der Reihe „Aminosäuren und Peptide“ des Prager Arbeitskreises aufzufassen.

²⁾ A. RIECHE und H. GROSS, Chem. Ber. 92, 83 [1959].

³⁾ Asymm. Dichlormethyläther kann in größeren Mengen durch Dampfphasenchlorierung von Monochlormethyläther in einer einfachen Apparatur leicht gewonnen werden (siehe hierzu H. GROSS, Chem. Techn. 10, 659 [1958]). Im Labormaßstab sind Dichlormethyl-alkyl-äther in guten Ausbeuten aus den entsprechenden Formaten durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid zugänglich (siehe hierzu H. GROSS, A. RIECHE und E. HÖFT, Chem. Ber. 94, 544 [1961], übennächste Mitteil.; H. LAATO, Suomen Kemistilehti, B. 32, 66 [1959]).

chloride. Als Primärprodukt tritt dabei wahrscheinlich ein sehr instabiles Derivat der Orthoameisensäure auf:



Wie wir jetzt festgestellt haben, kann man auch aus Tosyl- oder Phthalylaminosäurederivaten durch kurzes Erwärmen mit überschüssigem asymm. Dichlordimethyläther auf 80–85° in guten Ausbeuten und in reiner Form die entsprechenden Chloride gewinnen. Die Ergebnisse der Versuche zeigt Tab. 1.

Der asymm. Dichlordimethyläther hat gegenüber den sonst verwendeten anorganischen Chlorierungsmitteln, wie Phosphorpentachlorid oder Phosphortribromid⁴⁾ den Vorteil, daß als Nebenprodukte nur HCl und das leicht flüchtige Methylformiat entstehen, die man mit dem hier gleichzeitig als Lösungsmittel verwendeten Dichloräther leicht abdestillieren kann.

Tab. 1. Darstellung von Acylaminosäurechloriden

-chlorid	Ausb.	Schmp.	Lit.-Schmp.
Tosylglycin-	74%	85.5–87°	82–84 ⁵⁾
Phthalylglycin-	70%	84–87°	84–85 ⁶⁾
Tosyl-L-leucin-	86% ^{a)}	82–84 ^{a)}	83–85 ⁷⁾
N-Tosyl-S-benzyl-cystein-	88%	112–114° (Zers.)	112–114 ⁸⁾

Ausbeuten und Schmelzpunkte beziehen sich auf einmal umkristallisierte Produkte.

^{a)} Werte für das Rohprodukt; das umkrist. Chlorid schmolz bei 86–88°; C₁₃H₁₈ClNO₃S (303.8) Ber. Cl 11.67
Gef. Cl 11.41.

Auch carbobenzoxyierte Aminosäuren reagieren unter den gleichen Bedingungen mit asymm. Dichlordimethyläther. Die hier zunächst entstehenden Carbobenzoxymaminosäurechloride sind jedoch bekanntlich nicht stabil und gehen unter Abspaltung von Benzylchlorid glatt in N-Carboxyanhydride über, die ihrerseits wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von Peptiden⁹⁾ oder Polyaminosäuren⁴⁾ sind. Die N-Carboxyanhydride fallen bei dieser Reaktion in guter Ausbeute und in reiner Form an (siehe Tab. 2).

Gegenüber der Verwendung von Thionylchlorid hat dieses Verfahren den Vorteil, daß die Entfernung der letzten Spuren des Reagenzies keine Schwierigkeiten macht und daß die bei Anwendung von Thionylchlorid oft auftretende Verfärbung ausbleibt.

⁴⁾ C. H. BAMPORI, A. ELLIOT und W. E. HANBY, *Synthetic Polypeptides*, Academic Press Inc. Publishers, New York 1956.

⁵⁾ J. M. SWAN, *Austral. J. sci. Res., Ser. A* **5**, 728 [1928].

⁶⁾ S. GABRIEL, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 2647 [1907].

⁷⁾ A. F. BEECHAM, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3257 [1957].

⁸⁾ J. HONZL und J. RUDINGER, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **20**, 1190 [1955].

⁹⁾ J. L. BAILEY, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 3461.

Tab. 2. Darstellung von *N*-Carboxyanhydriden

- <i>N</i> -carboxyanhydrid	Ausb. %	Schmp. °C		Analyse			
		Gef.	Lit.	C	H	N	
Glycin-	84		10) ¹⁰⁾	C ₃ H ₃ NO ₃ (101.1)	Ber. 35.65 Gef. 35.70	2.99 3.17	13.86 14.07
L-Alanin-	80	90—92 (Zers.)	90 ⁹⁾ (Zers.)	C ₄ H ₅ NO ₃ (115.1)	Ber. Gef.	12.17 12.05	
DL-Valin-	72	78—80 (Zers.)	78—79 ¹¹⁾	C ₆ H ₉ NO ₃ (143.1)	Ber. Gef.	9.79 9.63	
DL-Phenylalanin-	82	125—127 (Zers.)	127—128 ¹²⁾	C ₁₀ H ₉ NO ₃ (191.2)	Ber. Gef.	7.32 7.46	
S-Benzyl-L-cystein- ^{a)}	90	106—107.5 (Zers.)	105—106 ¹³⁾	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S (237.3)	Ber. Gef.	5.90 5.96	
O-Acetyl-L-tyrosin-	69	118—120	120 ⁹⁾	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (249.2)	Ber. Gef.	5.64 5.66	
N ^b -Carbobenzoxy-DL-ornithin-	68	108—110 (Zers.)	110 ¹⁴⁾ (Zers.)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ (292.3)	Ber. Gef.	9.58 9.35	
N ^c -Tosyl-L-lysin-	44	100—102 (Zers.)	101—103 ¹⁵⁾	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ S (326.4)	Ber. Gef.	8.58 8.71	

Die Ausbeuten, Analysen und Schmelzpunkte beziehen sich auf einmal umkristallisierte Produkte, außer beim Glycin- und Alaninderivat, wo die Ausbeuten und Analysen bzw. Schmelzpunkte für die Rohprodukte angegeben sind.

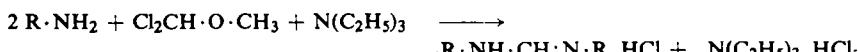
a) $[\alpha]_D^{20}$: $-41.2 \pm 0.4^\circ$ ($c = 3$, in Dioxan), Lit.¹³⁾ $[\alpha]_D^{17}$: $-43 \pm 1.5^\circ$ ($c = 1.34$, in Dioxan).

B. DARSTELLUNG UND REAKTIONEN VON GEMISCHTEN ANHYDRIDEN VON ACYLAМИНОСÄUREN UND ORTHOAMEISENSÄURE-MONOALKYLESTERN

Bei der einleitend erwähnten Peptidsynthese²⁾ tritt sehr wahrscheinlich Phthalylaminosäurechlorid als Zwischenprodukt auf¹⁶⁾. Da nun auch das vermutliche Primärprodukt der Reaktion zwischen Säure und Dichloräther (I) die Eigenschaften eines carbonyl-aktivierten Aminosäurederivats aufweisen sollte, versuchten wir, die Bildung von Peptidbindungen unter milder Bedingungen zu erreichen.

In einem Modellversuch wurde das *N*-Äthyl-piperidinsalz von Carbobenzoxy-glycin bei 0° in Chloroformlösung im molaren Verhältnis mit asymm. Dichlordimethyläther und Anilin umgesetzt. Dabei konnte als einziges kristallines Reaktionsprodukt *N,N*'-Diphenyl-formamidin bzw. dessen Hydrochlorid isoliert werden. Deshalb wurde die Reaktion stufenweise untersucht.

Anilin allein gibt mit asymm. Dichlordimethyläther glatt Diphenylformamidin;



¹⁰⁾ H. LEUCHS, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 857 [1906].

¹¹⁾ W. E. HANBY, S. G. WALEY und J. WATSON, J. chem. Soc. [London] 1950, 3009.

¹²⁾ H. LEUCHS und W. GEIGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1721 [1928].

¹³⁾ J. RUDINGER und F. ŠORM, Collect. czechoslov. chem. Commun. 16, 214 [1951].

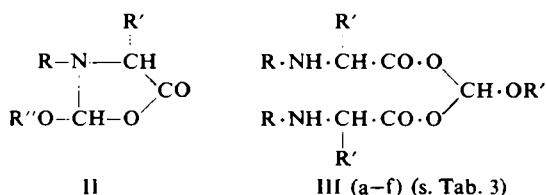
¹⁴⁾ E. KATCHALSKI und P. SPITNIK, J. Amer. chem. Soc. 73, 2946 [1951].

¹⁵⁾ R. ROESKE, F. H. C. STEWART, R. J. STEDMAN und V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 78, 5883 [1956].

¹⁶⁾ Auch L. HESLINGA und F. J. ARENS (Recueil Trav. chim. Pays-Bas 76, 982 [1957]) nehmen an, daß die Peptidsynthese mit α,α -Dichlor-diäthyläther über die Acylaminosäurechloride verläuft.

ähnlich entsteht aus Glycin-*p*-nitrobenzylester-hydrobromid in Gegenwart von tertiärer Base das entsprechende Formamidinderivat. Die Darstellung von Formamidinen scheint also eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Dichlormethyl-alkyl-äther zu sein¹⁷⁾.

Bei der Reaktion von Carbobenzoxyglycin mit asymm. Dichlormethyläther bei Gegenwart von salzsäurebindenden Mitteln entstand bei Raumtemperatur eine neutral reagierende kristalline Substanz. Nach der Elementaranalyse könnte es sich um ein gemischtes Anhydrid von Carbobenzoxyglycin mit Orthoameisensäure-monomethylester (III a) handeln oder aber um ein den Oxazolidon-(5)-Derivaten¹⁸⁾ analoges Produkt II, die man aus Acylaminosäuren und Aldehyden erhalten kann. Methoxylbestimmung sowie die Analysenwerte und Reaktionen einer Reihe weiterer, ähnlich hergestellter Verbindungen zeigten eindeutig, daß es sich in allen Fällen um die Diacyloxy-methyl-alkyl-äther des Typs III handelt.



Eine Reihe solcher aus Carbobenzoxy-, Tosyl- und Phthalylaminosäuren und verschiedenen Dichlormethyläthern hergestellter Derivate ist in Tab. 3 verzeichnet.

In Anbetracht dessen, daß ähnliche, von der Orthoessigsäure und einfachen Carbonsäuren abgeleitete Verbindungen in der Literatur nur als nicht analysenrein zu erhaltende, instabile Stoffe oder hypothetische Zwischenprodukte¹⁹⁾ beschrieben wurden, war die Stabilität unserer Produkte überraschend. Wie in der anschließend folgenden Mitteilung gezeigt wird, lassen sich asymm. Diacyloxy-dimethyläther in analoger Weise auch von einfachen Carbonsäuren darstellen. Zum Vergleich der IR-Spektren wurde hier asymm. Diacetoxy-dimethyläther (IV, R = CH₃) dargestellt und über eine Drehbandkolonne fein fraktioniert.

Für diese Stoffklasse scheint im Infrarotspektrum eine Carbonylbande bei 1774 bis 1782/cm charakteristisch zu sein²⁰⁾.

Beim Schmelzen des asymm. Bis-[phthalyl-glycyloxy]-dimethyläthers (IIIc) wurde beobachtet, daß die Substanz zunächst bei etwa 165° unter Zersetzung sintert, dann

¹⁷⁾ *o*-Phenyldiamin gibt mit asymm. Dichlormethyläther bei Gegenwart von HCl-bindenden Mitteln Benzimidazol in einer Ausbeute von 68% d. Th. (Schmp. 169–170.5%). G. W. KENNER, R. C. SHEPPARD und D. S. JONES haben aus α -Amino-isobuttersäure-methyl-ester den vom Formamidin durch Cyclisierung abgeleiteten 1-[α -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4,4-dimethyl-imidazolon-(5)-methylester erhalten (Privatmitteilung von Prof. G. W. KENNER).

¹⁸⁾ F. WEYGAND und M. REIHER, Chem. Ber. **88**, 26 [1955]; D. BEN ISHAI, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5736 [1957]; F. MICHEEL und Mitarbb., Chem. Ber. **90**, 2906 [1957]; **92**, 309, 1675 [1959].

¹⁹⁾ J. F. ARENS und P. MODDERMAN, Proc., Kon. nederl. Akad. Wetensch. **53**, 1163 [1950]; G. EGLINTON, E. R. H. JONES, B. L. SHAW und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] 1954, 1860; H. H. WASSERMANN und P. S. WHARTON, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1411 [1960].

²⁰⁾ Herrn Dr. KOCH, Berlin, sind wir für die Durchführung der Gaschromatogramme und Herrn Dr. M. HORAK, Prag, für die Diskussion der UV-Spektren sehr zu Dank verpflichtet.

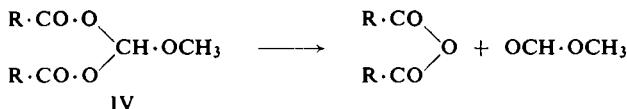
Tab. 3. Gemischte Anhydride III aus Acylaminosäuren und Orthoamidensäure-monoalkylester

Acylaminosäure	Formel	R	Produkt R' R''	Schmp. °C	$\nu_{C=O}$ cm ⁻¹	C	H	N	S	Analyse OCH ₃		
Cbz-O-GlyOH	IIIa	CbzO	H	CH ₃	96–98	1733 ^{d)} 1782 (460.4)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₉	Ber. 57.39 Gef. 57.55	5.25 5.43	6.08 5.77	6.74 6.37	
Tos-GlyOH	IIIb	Tos	H	CH ₃	126–127 (Zers.)	1780 (500.5)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₉ S ₂	Ber. 47.99 Gef. 47.88	4.83 4.94	5.60 5.55	12.81 12.71	6.20 5.98
Pth-GlyOH	IIIc	Pth	H	CH ₃	238–241 (Zers.)	1738 ^{e)} 1782 ^{e)} (452.4)	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₉	Ber. 58.41 Gef. 58.50	3.57 3.67	6.19 6.12	6.86 7.09	
Tos-L-CyS(Bz)OH ^{a)}	IIId	Tos	$\begin{matrix} S-Bz \\ \\ CH_2 \end{matrix}$	CH ₃	110–112 (Zers.)		C ₃₆ H ₄₀ N ₂ O ₉ S ₄ (733.0)	Ber. 55.94 Gef. 56.02	5.22 4.93	3.62 3.66	16.59 16.33	4.01 3.88
Tos-L-CyS(Bz)OH ^{b)}	IIIf	Tos	$\begin{matrix} S-Bz \\ \\ CH_2 \end{matrix}$	C ₆ H ₅ ·CH ₂	141–143 (Zers.)	1782	C ₄₂ H ₄₄ N ₂ O ₉ S ₄ (849.0)	Ber. 59.41 Gef. 59.35	5.22 5.27	3.30 3.30	15.11 14.97	
Tos-L-CyS(Bz)OH ^{c)}			$\begin{matrix} S-Bz \\ \\ CH_2 \end{matrix}$	C ₆ H ₁₁	135–136 (Zers.)	1777 (841.1)	C ₄₁ H ₄₆ N ₂ O ₉ S ₄	Ber. 58.55 Gef. 58.29	5.75 5.64	3.33 3.45	15.25 15.13	

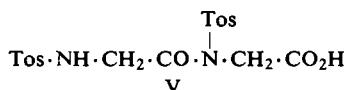
a) $[\alpha]_D^{25} = -25.0 \pm 0.2^\circ$ (c = 4.3 in Dioxan); b) $[\alpha]_D^{25} = -21.2 \pm 0.5^\circ$ (c = 5.3, in Dioxan); c) $[\alpha]_D^{25} = -30.2 \pm 0.7^\circ$ (c = 4, in Dioxan); d) CbzO: e) Phth: die Absorption bei 1782^{cm}

* überdeckt wahrscheinlich die Carbonylbande der Acyloxygruppe. (CbzO = Carbobenzoxy = C₆H₅—CH₂OOC; Bz = C₆H₅—CH₂; Tos = p-CH₃—C₆H₄—SO₂; Phth = o-C₆H₄(CO)₂—)

nochmals fest wird und schließlich bei 238–241° wieder schmilzt. Die Vermutung, daß sich beim ersten Schmelzvorgang unter Abspaltung von Methylformiat, einer für Verbindungen ähnlicher Struktur typischen Reaktionsweise¹⁹⁾, Phthalylglycin-anhydrid bildet, wurde präparativ bestätigt.



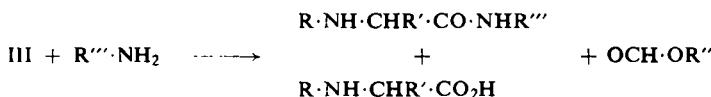
Erwärmt man das gemischte Anhydrid IIIc langsam im Ölbad auf 200°, so wird unter Abspaltung von Methylformiat, das auf gaschromatographischem Wege eindeutig sichergestellt werden konnte²⁰⁾, Phthalylglycin-anhydrid²¹⁾ gebildet. Das analoge Orthoameisensäure-monomethylester-anhydrid des Tosylglycins (III b) lieferte, in ähnlicher Weise bei etwa 125° behandelt, eine in NaHCO_3 -Lösung lösliche Substanz, die sich mit auf anderem Wege erhaltenem *N*-Tosyl-*N*-tosylglycyl-glycin²²⁾ (V) identisch erwies. Es ist anzunehmen, daß V durch Umlagerung des primär gebildeten isomeren symmetrischen Anhydrids entsteht²²⁾.



Mit überschüssigem asymm. Dichlordimethyläther lassen sich die Orthoester-anhydride in die entsprechenden Acylaminosäurechloride spalten. Im Falle der Carbobenzoxyderivate entstehen wieder unter Abspaltung von Benzylchlorid die entsprechenden *N*-Carboxyanhydride.



Wie zu erwarten war, sind die gemischten Orthoameisensäureanhydride glatt nach dem Schema



aminolytisch unter milden Bedingungen spaltbar. Das nebenbei entstehende Formiat wurde gleichfalls gaschromatographisch identifiziert. Da bei der Reaktion jedoch immer 1 Mol. Acylaminosäure entsteht, ist diese Reaktion für Peptidsynthesen weniger geeignet. Untersuchungen in dieser Richtung wurden deshalb nicht weiter angestellt. Auf dieselbe Weise wurden Carbobenzoxyglycin- und Tosylglycin-benzylamid sowie *N*-Tosyl-*S*-benzyl-*L*-cysteinyl-glycin-äthylester erhalten.

C. REAKTION VON ASYMM. DICHLORDIMETHYLÄTHER MIT POLYFUNKTIONELLEN AMINOSÄUREDERIVATEN

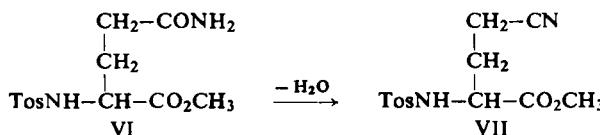
Die Dehydratisierung der Amidgruppen des Glutamins und Asparagins ist eine bei der Peptidsynthese öfters beobachtete Nebenreaktion²³⁾. Präparativ kann man

²¹⁾ J. C. SHEEHAN und V. C. FRANK, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1312 [1950].

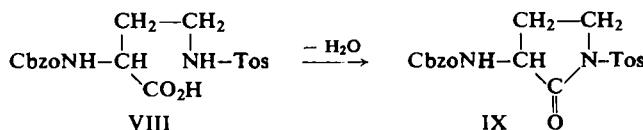
²²⁾ M. ZAORAL und J. RUDINGER, Collect. czechoslov. chem. Commun., im Druck.

²³⁾ D. T. GISH, P. G. KATSOYANNIS, G. P. HESS und R. J. STEDMAN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5954 [1956]; C. RESSLER, ebenda **78**, 5956 [1956].

in diesen Fällen Amide mit Tosylchlorid und Pyridin in Nitrile überführen²⁴⁾. Wie wir nun gefunden haben, kann die Dehydratisierung z.B. des Tosyl-L-glutamin-methylesters (VI) zu γ -Cyan-L- α -tosylamino-buttersäure-methylester (VII), einem vielseitigen Zwischenprodukt bei der Darstellung einer Reihe von Derivaten anderer Aminosäuren²⁴⁾, mit asymm. Dichlordimethyläther sauber und in guter Ausbeute durchgeführt werden.

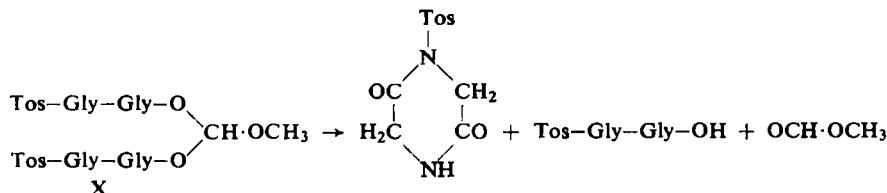


Bei der Reaktion von N^{α} -Carbobenzoxy- N^{γ} -tosyl-L- α . γ -diamino-buttersäure (VIII) mit asymm. Dichlordimethyläther könnten drei verschiedene Produkte entstehen, und zwar das entsprechende N -Carboxyanhydrid, ein gemischtes Orthoameisensäure-anhydrid des Typs III oder ein Pyrrolidonderivat (IX). In Gegenwart von tertiärer Base entsteht jedoch schon in der Kälte — mit besseren Ausbeuten bei erhöhter Temperatur — das 1-Tosyl-L-3-carbobenzoxyamino-pyrrolidon-(2) (IX).



Dieser Reaktionsverlauf wurde auch bei Anwendung anderer Methoden der Carboxylaktivierung beobachtet²⁵⁾; die Reaktion mit asymm. Dichlordimethyläther ist wohl z. Zt. die vorteilhafteste Methode zur Gewinnung dieses für die Synthese von Diaminobuttersäurepeptiden nützlichen Zwischenproduktes²⁵⁾.

Schließlich wurde die Reaktion des Tosylglycyl-glycins mit asymm. Dichlordimethyläther untersucht. Unter den schon angeführten Standardbedingungen entstand auch hier das Orthoameisensäurederivat (X).



In Gegenwart von tertiärer Base reagiert diese Verbindung durch intramolekulare Acylierung der einen Tosylaminogruppe unter Bildung von 1-Tosyl-2,5-dioxo-piperazin, Tosylglycyl-glycin und Methylformiat. Ähnliche Acylierungsreaktionen am Stickstoffatom von Tosylaminosäuren sind auch in anderem Zusammenhang beobachtet worden²²⁾.

²⁴⁾ M. ZAORAL und J. RUDINGER, Proc. chem. Soc. [London] 1957, 176; Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 1993 [1959].

²⁵⁾ K. PODUŠKA und J. RUDINGER, Collect. czechoslov. chem. Commun. 22, 1283 [1957]; 24, 3449 [1959].

Herrn Professor Dr. F. ŠORM und Herrn Professor Dr. A. RIECHE sind wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Dr. J. RUDINGER für wertvolle Ratschläge und anregende Diskussionen sehr zu Dank verpflichtet. Der DEUTSCHEN und der TSCHECHOSLOWAKISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN danken wir für die Ermöglichung der Zusammenarbeit und für finanzielle Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Analysenproben wurden, wenn nicht anders vermerkt, bei 40–60/0.1 Torr über P_2O_5 getrocknet. Die Infrarotspektren wurden in 5-proz. Lösung in Dioxan mit einem Zeiss-IR-10-Spektrographen aufgenommen.

Herstellung von N-Carboxyanhydriden

Die entsprechende Carbobenzoxyaminosäure wurde mit asymm. Dichlordinmethylether (1 g mit 4 ccm) unter Feuchtigkeitsausschluß und zeitweisem Schütteln erhitzt. Nach völliger Lösung der Substanz erhitzt man weitere 5 Min. und dampfte i. Vak. zur Trockne ein. Der teilweise ölige, manchmal kristallin erhaltene Eindampfrückstand kristallisierte auf Zusatz von Petroläther ganz durch (mit Ausnahme des *N*^ε-Tosyl-L-lysin-Derivats, welches erst nach Zusatz von einigen Tropfen Essigester unter Kühlung auf 0° kristallisierte). Der Rückstand wurde mit Petroläther auf ein Filter gebracht und gut gewaschen. Im Falle des Glycinderivats wurde mit einer Mischung von Benzol/Petroläther (1:1), bei L-Alanin mit Äther/Petroläther (1:1) nachgewaschen. Zur Analyse wurde aus absol. Essigester/Äther/Petroläther umkristallisiert und bei 20°/0.1 Torr über P_2O_5 8 Stdn. getrocknet.

Herstellung der Acylaminosäurechloride

Die Tosyl- bzw. Phthalylderivate der entsprechenden Aminosäuren wurden, wie oben beschrieben, mit asymm. Dichlordinmethylether umgesetzt und der nach dem Eindampfen i. Vak. erhaltene kristalline Rückstand aus Äther/Petroläther, im Falle des *N*-Tosyl-S-benzylcysteinchlorids aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

Reaktion von asymm. Dichlordinmethylether mit Aminen

N,N'-Diphenyl-formamidin: 1.86 g Anilin und 1.91 ccm *N*-Äthyl-piperidin wurden in 5 ccm Äther bei 0° innerhalb von 10 Min. unter Rühren mit 0.9 ccm asymm. Dichlordinmethylether versetzt und 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Digerieren mit Äther wurde filtriert und das feste Reaktionsprodukt mit eisgekühlter verd. Salzsäure gewaschen. Das so erhaltene rohe Diphenylformamidin-hydrochlorid wurde in verd. Natronlauge suspendiert, gut geschüttelt und die freigesetzte kristalline Base nach Filtration mit verd. Methanol digerierend gewaschen; Ausb. 1.45 g (74% d. Th.), Schmp. 138–140°, konstant schmelzend (Lit.²⁶): 138–139°. Dasselbe Produkt wurde auch neben Anilin-hydrochlorid bei Anwendung eines Überschusses von Anilin ohne tertiäre Base erhalten.

$C_{13}H_{12}N_2$ (196.2) Ber. C 79.56 H 6.16 N 14.28 Gef. C 79.71 H 6.36 N 14.11

N,N'-Bis-[p-nitro-carbobenzoxyethyl]-formamidin-hydrochlorid: Zu einer Suspension von 0.58 g *Glycin-p-nitrobenzylester-hydrobromid*²⁷ in 4 ccm Chloroform wurden bei 0° 0.41 ccm *N*-Äthyl-piperidin zugesetzt und die Lösung mit 0.11 ccm asymm. Dichlordinmethylether 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand mit verd. Salzsäure digeriert, wobei Kristallisation eintrat. Nach Filtration und Waschen mit

²⁶ L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. **287**, 366 [1895].

²⁷ H. SCHWARZ und K. ARAKAWA, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5691 [1959].

verd. Salzsäure wurde in 3 ccm Aceton suspendiert, kurz zum Sieden erhitzt, nachher auf -5° abgekühlt, nach einiger Zeit filtriert und mit Aceton nachgewaschen. Ausb. 0.30 g (62% d. Th.). Aus wäßrigem Aceton 0.20 g vom Schmp. 132–134° (schwache Zers.). Zur Analyse wurde bei 20°/0.5 Torr 8 Stdn. über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{18}N_4O_8 \cdot HCl \cdot H_2O$ (484.8) Ber. C 47.06 H 4.37 Cl 7.31 N 11.56
Gef. C 47.07 H 4.16 Cl 7.16 N 11.34

Diacyloxyethyl-alkyl-äther

Asymm. Diacetoxy-dimethyläther (Diacetyl-methyl-orthoameisensäureester; IV, R = CH_3) wurde hergestellt, wie in der anschließend folgenden Mitteilung beschrieben, und mittels einer Drehbandkolonne (20 theoret. Böden) feinfaktioniert: 1.8 g, Sdp.₄ 70.5°. $\nu_{C=O}$ 1774/cm.

$C_6H_{10}O$ (162.1) Ber. C 44.44 H 6.22 OCH₃ 19.13 Gef. C 44.60 H 6.20 OCH₃ 19.52

Asymm. Bis-/tosyl-glycyloxy)-dimethyläther (IIIb): Zu 4.6 g *Tosylglycin* in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran und 2.8 ccm Triäthylamin wurde bei Raumtemperatur 1.8 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* zugesetzt, das Gemisch 2 Stdn. stehengelassen und in 5-proz. NaHCO₃-Lösung eingetragen. Das ausgeschiedene Öl kristallisierte beim Schütteln. Nach Filtration wurde mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser nachgewaschen. Ausb. 4.66 g (86% d. Th.), Schmp. 124.5–126.5° (Zers.). Zur Analyse wurde aus Tetrahydrofuran/Äther umkristallisiert, Schmp. 126–127°.

Asymm. Bis-/carbobenzoxy-glycyloxy)-dimethyläther (IIIa): 0.42 g *Carbobenzoxyglycin* in 2 ccm absol. Tetrahydrofuran und 0.56 ccm *N*-Äthyl-piperidin wurden mit 0.18 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* versetzt und nach 1 Stde., wie bei IIIb beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 0.43 g (85% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester/Äther/Petroläther: 0.39 g (77% d. Th.), Schmp. 96–98°.

Asymm. Bis-/phthalyl-glycyloxy)-dimethyläther (IIIc): Aus 2.05 g *Phthalylglycin* in 10 ccm Dioxan, 1.4 ccm *N*-Äthyl-piperidin und 0.9 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* wurden nach 30 Min. Reaktionsdauer und Aufarbeiten wie bei IIIb 1.8 g (80% d. Th.) der gewünschten Substanz erhalten. Die zunächst bei 150–155° unter Gasentwicklung sinternde Substanz schmilzt bei 230° (Zers.). Aus Dioxan/Essigester/Äther: 1.5 g (66% d. Th.), Schmp. 238–241° (Zers., vorheriges Sintern bei ca. 165°).

Asymm. Bis-[N-tosyl-S-benzyl-L-cysteinylxy]-dimethyläther (IIId): Zu einer Lösung von 2.19 g *N-Tosyl-S-benzyl-cystein* in 15 ccm absol. Dioxan wurden gleichzeitig 0.84 ccm *N*-Äthyl-piperidin und 0.54 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* zugesetzt. (Der gleichzeitige Zusatz von Dichloräther ist notwendig, um das Ausfallen des *N*-Äthyl-piperidiniumsalzes des *N*-Tosyl-S-benzyl-cysteins zu vermeiden.) Nach 1 Stde. wurde wie üblich aufgearbeitet; Ausb. 2.2 g (95% d. Th.). Aus Benzol umkristallisiert, 1.52 g (65% d. Th.), Schmp. 110–112° (Zers., vorhergehendes Sintern bei ca. 85°).

Bis-[N-tosyl-S-benzyl-L-cysteinylxy]-methyl-benzyläther (IIIe): Zu 1.46 g *N-Tosyl-S-benzyl-cystein* in 10 ccm absol. Dioxan und 0.56 ccm Triäthylamin wurden 0.62 ccm *Dichlor-methyl-benzyläther* zugesetzt und nach 3 Stdn. wie bei IIIb aufgearbeitet. Ausb. 1.65 g (97% d. Th.). Aus Essigester 1.25 g (74% d. Th.), Schmp. 141–143° (Zers.).

Bis-[N-tosyl-S-benzyl-L-cysteinylxy]-methyl-cyclohexyläther (IIIIf): 5.0 g *N-Tosyl-S-benzyl-cystein* wurden in 35 ccm absol. Dioxan und 1.92 g Triäthylamin mit 2.12 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* umgesetzt. Die Aufarbeitung nach 3 $\frac{1}{2}$ Stdn. ergab 4.55 g (79% d. Th.). Aus Essigester 3.0 g (52% d. Th.), Schmp. 132–133° (Zers.). Das Analysenprodukt wurde unter Verlust aus Nitromethan umkristallisiert, Schmp. 135–136° (Zers.).

Asymm. Bis-[tosylglycyl-glycyloxy]-dimethyläther (X): Eine Mischung von 0.63 g *Tosylglycyl-glycin* und 0.56 ccm *N*-Äthyl-piperidin in 4 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde mit 0.18 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* versetzt, nach 2 1/2 stdg. Reaktion von ausgefallenem *N*-Äthyl-piperidin-hydrochlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Wasser und etwa 5% Äthanol versetzt und durch Animpfen zur schnellen Kristallisation gebracht, da sonst die Gefahr der Zersetzung bestand. Nach Filtration und Waschen mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung, Wasser, verd. Salzsäure und Wasser wurden 0.53 g (77% d. Th.) erhalten. Aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert, 0.33 g (48% d. Th.), Schmp. 126–128° (Zers.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}_2 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (623.7) Ber. C 46.22 H 5.01 N 8.98 OCH_3 4.98 H_2O 1.44
Gef. C 46.50 H 4.97 N 8.79 OCH_3 4.75 H_2O 1.13

Thermische Zersetzung der Diacyloxymethyl-alkyl-äther

Phthalylglycinanhydrid: 0.2 g *Phthalylglycinderivat IIIc* wurden im vorerhitzten Ölbad (170°) innerhalb von 10 Min. auf 200° gebracht. Das Produkt wurde in 5-proz. NaHCO_3 -Lösung suspendiert und mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Ausb. 0.17 g (98% d. Th.), Schmp. 241–243° (Zers.) (Lit.²¹⁾: 240°); der Schmp. blieb nach Umkristallisieren aus Nitromethan unverändert.

N-Tosyl-N-tosylglycyl-glycin: 0.82 g des *Tosylglycinderivats IIIb* wurden in einem offenen Kolben auf ungefähr 125–130° erhitzt, bis die auftretende Gasentwicklung beendet war (ca. 15 Min.). Die Schmelze wurde in 2 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit dem gleichen Volumenanteil Äther verdünnt und 1 Stde. bei 0° stehengelassen. Eine kleine Menge kristalliner Substanz wurde abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Umkristallisieren des ölichen Rückstandes aus verd. Essigsäure ergab 0.4 g vom Schmp. 169–172°. Wiederholtes Umkristallisieren aus verd. Essigsäure und einer Mischung von Tetrahydrofuran/Äther/Petroläther ergab ein bei 173–175.5° schmelzendes Produkt, welches mit einer authent. Probe²²⁾ vom Schmp. 174–176° keine Depression ergab; die IR-Spektren waren gleichfalls identisch (Carbonylbanden bei 1715 und 1751/cm).

Reaktion der Orthoameisensäureester-anhydride mit asymm. Dichlordimethyläther

Tosylglycinchlorid: 0.3 g *IIIb* wurden mit 1.2 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* 15 Min. auf 80–90° erwärmt, der Dichlorätherüberschuß i. Vak. verdampft und der krist. Rückstand mit Benzin angerührt und abgesaugt. 0.265 g *Tosylglycinchlorid* (96% d. Th.), Schmp. 85 bis 86.5° (aus Äther).

N-Tosyl-S-benzyl-L-cysteinchlorid: 0.3 g *IIId* wurden mit 1.2 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* 10 Min. auf 80–85° erwärmt, i. Vak. eingedampft, in Äther/Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt. 0.26 g *Chlorid* (92% d. Th.), Schmp. 108–112°.

2,5-Dioxo-oxazolidin: 0.29 g *Glycinderivat IIIa* wurden mit 1.2 ccm *Dichlordimethyläther* 5 Min. auf 85° erwärmt, Dichlorätherüberschuß i. Vak. entfernt, der kristalline Rückstand mit Benzin, dann mit Essigester und schließlich wieder mit Benzin gewaschen. Ausb. 0.07 g (60% d. Th.). Bis 200° kein Schmelzen.

Reaktion der Orthoameisensäureester-anhydride mit Aminen

Carbobenzoxyglycin-benzylamid: Einer Lösung von 460 mg *IIIa* in 2 ccm Pyridin ließ man bei 0° 0.165 ccm *Benzylamin* zutropfen und bewahrte 1 Stde. bei 0° auf. Beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit ca. 25 ccm 5-proz. NaHCO_3 -Lösung trat augenblicklich Kristallisation ein. Ausbeute nach Absaugen und Waschen mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser 295 mg, Schmp. 115–117° (Lit.²⁸⁾: 113.5–114°).

²⁸⁾ R. SCHWYZER, M. FEURER und B. ISELIN, *Helv. chim. Acta* **38**, 83 [1955].

Phthalylglycin-benzylamid: Eine Lösung von 450 mg *IIIc* in 8 ccm Pyridin wurde mit 0.16 ccm Benzylamin stehengelassen und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. 265 mg, Schmp. 217–219° (Lit. ²¹): 216–218°.

N-Tosyl-S-benzyl-L-cysteinylglycin-äthylester: 0.58 g *IIId* in 2 ccm Pyridin wurden bei 0° mit 0.116 ccm Glycin-äthylester versetzt und das Gemisch 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde das Pyridin bei 20° i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 5-proz. NaHCO₃-Lösung digeriert. Das dabei kristallisierende Produkt wurde abgesaugt und mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Ausb. 0.30 g, Schmp. 110–113°. Aus Äthanol umkristallisiert, 0.27 g, Schmp. 114–116°, ohne Depression mit einer nach der Chloridmethode hergestellten Probe ²⁹; $[\alpha]_D^{25}:-22.7 \pm 0.2^\circ$ ($c = 3.5$, in Dioxan).

Der NaHCO₃-Extrakt wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei das ausgefallene Öl nach kurzer Zeit kristallisierte. Ausb. 0.15 g, Schmp. 123–125°, Misch-Schmp. mit *Tosyl-(SBz)-L-cystein* ohne Depression.

γ -Cyan-L- α -tosylamino-buttersäure-methylester: Eine Suspension von 0.5 g *Tosyl-L-glutamin-methylester* in 2 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* wurde, wie bei der Darstellung der *N*-Carboxyanhydride beschrieben, umgesetzt. Nach Abdestillieren des überschüss. Dichloräthers wurde der ölige Rückstand mit Petroläther verrieben, wobei Kristallisation eintrat. Ausb. 0.47 g (99% d. Th.), Schmp. 85–91°. Aus Methanol 0.37 g (79%) eines Produktes mit Schmp. 90–92.5° in Übereinstimmung mit der Literatur ²⁴.

1-Tosyl-L-3-carbobenzoxyamino-pyrrolidon-(2) (IX): Eine Lösung von 3.0 g *N^a-Carbobenzoxy-N^Y-tosyl-L- α , γ -diamino-buttersäure (VIII) in 10 ccm Chloroform und 4 ccm *N*-Äthyl-piperidin wurde mit 1.1 ccm Dichloräther versetzt und nach Beendigung der exothermen Reaktion (ca. 5 Min.) 2 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das festgewordene Reaktionsprodukt mit Äther verrieben und abfiltriert. Nach Waschen mit verd. Salzsäure, Wasser, 5-proz. NaHCO₃ und Wasser resultierten 2.4 g (84% d. Th.) einer Substanz vom Schmp. 184–185.5°, in Übereinstimmung mit der entsprechenden Literaturangabe ²⁵. Dasselbe Produkt konnte in 60-proz. Ausbeute durch Stehenlassen bei Raumtemperatur in Anwesenheit einer tert. Base erhalten werden. Bei Erhitzen von *N^a-Carbobenzoxy-N^Y-tosyl-L- α , γ -diamino-buttersäure* in überschüss. Dichloräther in Abwesenheit tert. Base betrug die Ausbeute nur 36%.*

1-Tosyl-2,5-dioxo-piperazin: Einer Lösung von 0.31 g des *Dipeptidderivats X* in 5 ccm Tetrahydrosuran wurde 0.28 ccm *N*-Äthyl-piperidin zugesetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das sich ausscheidende kristalline Produkt wurde abgesaugt und das Filtrat, wie weiter unten beschrieben, aufgearbeitet. 0.10 g, ungefährer Schmp. 254–257° (Zers.). Aus verd. Essigsäure ohne Schmelzpunktsänderung umkristallisiert.

$C_{11}H_{12}N_2O_4S$ (268.3) Ber. C 49.24 H 4.51 N 10.44 Gef. C 49.48 H 4.56 N 10.26

Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und mit 2 ccm einer 5-proz. NaHCO₃-Lösung digeriert. Nach Abfiltrieren einer kleinen Menge kristalliner Substanz wurde das Filtrat mit verd. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Dabei fielen 0.07 g *Tosyl-glycyl-glycin* mit Schmp. 175–178° aus (keine Schmp.-Depression mit authent. Material).

²⁹ K. Jošt und J. RUDINGER, Collect. czechoslov. chem. Commun., im Druck.