

EINE NEUE METHODE ZUR SYNTHESE VON TRIAZIN-DERIVATEN AUS AMINOSÄUREN :
AKTIVIERUNG DER CARBOXYLGRUPPE MIT DICYCLOHEXYLCARBODIIMID UNTER
ZUSATZ VON 3-HYDROXY-5-METHYLISOXAZOL

Kazuyuki MAEKAWA und Eiichi KUWANO

Landwirtschaftliche Fakultät, Kyushu Universität

Das Carboxyl-Ende von Aminosäuren wurde mit 3-Hydroxy-5-methylisoxazol verknüpft, dann liess sich mit Biguanid unter milden Bedingungen versetzen, um den Triazin-Ring zu schliessen.

Ausser unseren vorhergehenden Versuchen^{1,2)} findet sich noch kein Bericht von Verbindungen vor, in denen das Carboxyl-Ende von Aminosäuren oder Peptiden in den Triazin-Ring eingebaut wurde. Die hier beschriebene Methode, wonach man mittels Verknüpfung mit 3-Hydroxy-5-methylisoxazol das Carboxyl-Ende aktiviert, dann mit Biguanid (z.B. Dimethylbiguanid, Morpholinobiguanid, usw.) reagieren lässt, verläuft unter milden Bedingungen mit befriedigender Ausbeute.

3-Hydroxy-5-methylisoxazol(I) ist eine als Insektizid entwickelte Verbindung³⁾. Eine Lösung von I (1 mMol) in Tetrahydrofuran wurde auf 0° abgekühlt und mit 1 mMol N-geschützter Aminosäure oder Peptid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid(1.3 mMol) versetzt. Nach 2-stündigem Rühren wurde der 3-Hydroxy-5-methylisoxazolester(II) nach vorheriger Entfernung des Dicyclohexylharnstoffs aus dem Filtrat gewonnen.

Dieser neue Ester(II) lässt sich kristallin isolieren, jedoch wurde es meistens unmittelbar anschliessend der Kondensierungsreaktion gebraucht. Der 3-Hydroxy-5-methylisoxazolester ist äusserst reaktionsfähig. Das IR-Spektrum von dem Ester befand sich bei 1720cm^{-1} in CHCl_3 -Lösung. Aber verschob diese Absorption in KBr-Pressling etwa 20cm^{-1} nach niederen Wellenzahlen. Daneben war die Absorption vom Betain in KBr-Pressling bei 1450 und 820cm^{-1} erkennbar. Dieses Umlagerungsprodukt des Esters kann möglicherweise ein N-Acyl-isoxazolium-oxid sein, das in Lösung wieder in den Ester(IIa) umgelagert wird.

Setzt man dem Ester unter milden Bedingungen(Eiskühlung) Biguanid(äquiv.Menge)

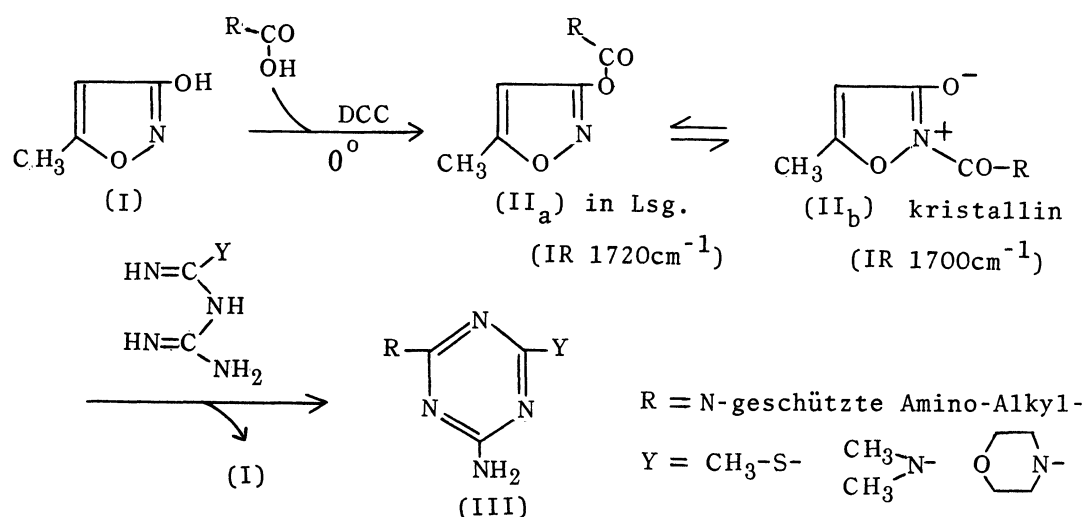


Fig. 1, Synthese von Triazin-Derivaten aus Aminosäuren mittels Verknüpfung mit Isoxazol zu, so erhält man unter Ringschluss die Triazin-Verbindung von Aminosäure-Derivat (III). Die Razemisierungsrate wurde durch die Dünnschicht-Chromatographie nach dem Wieland'schen Verfahren präzisiert⁴⁾.

Wenn man mit *o*-Phenylendiamin anstatt Biguanid versetzte, so gewann man Benzimidazol über ein Monoacyl-Derivat von *o*-Phenylendiamin. Falls Aminosäure-ester statt Biguanid zugesetzt wurde, so erhielt man Peptid.

Die auf dieser Weise erhaltene Triazin-Derivate von Aminosäuren und Peptiden sind in Tafel 1. gezeigt.

Tafel 1. Einige Triazin-Derivate von Aminosäuren und Peptiden

Triazin-Derivate aus	Aus- beute (%)	Razemisie- rungs rate (% vom ent- standenen D-Isomer)	Schmp. (°C)	IR (KBr-Pressling) cm ⁻¹	Analysenwert(%)		
					Gef. Ber.	C	H
Cbz-AlaOH [*]	41	36.4	113	1530,1410,1230,810	56.99 56.96	6.42 6.33	26.86 26.89
Cbz-MetOH	61	41.3	142	1530,1400,1230,820	54.20 54.26	6.43 6.38	22.36 22.34
Cbz-PheOH	57	46.7	142	1530,1410,1230,810	64.47 64.27	6.21 6.16	21.43 21.42
Cbz-Phe-MetOH	73	28.9	180	1530,1400,1230,820	59.62 59.66	6.44 6.31	18.74 18.74
Cbz-Leu-PheOH	60	35.3	162	1530,1400,1220,810	64.11 64.16	6.87 6.93	19.53 19.41

* Cbz- : Carbobenzoxo-

Literatur

- 1) E. Kuwano, E. Taniguchi, und K. Maekawa, Agr. Biol. Chem., **35**, 1572 (1971).
- 2) E. Kuwano, E. Taniguchi, und K. Maekawa, Agr. Biol. Chem., **35**, 1759 (1971).
- 3) K. Tomita, M. Nagano, T. Yanai, H. Oka, T. Murakami, und N. Sampei, Ann. Sankyo Res. Lab., **22**, 215 (1970).
- 4) T. Wieland und H. Bende, Chem. Ber., **98**, 504 (1965).

(Eingegangen am 4. Dezember, 1972)