

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 Eichi KUWANO

Landwirtschaftliche Fakultät, Kyushu Universität

Das Carboxyl-Ende von Aminosäuren wurde mit 3-Hydroxy-5-methyl-isoxazol 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-methylisoxazol-ester(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 CHCl₃-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)

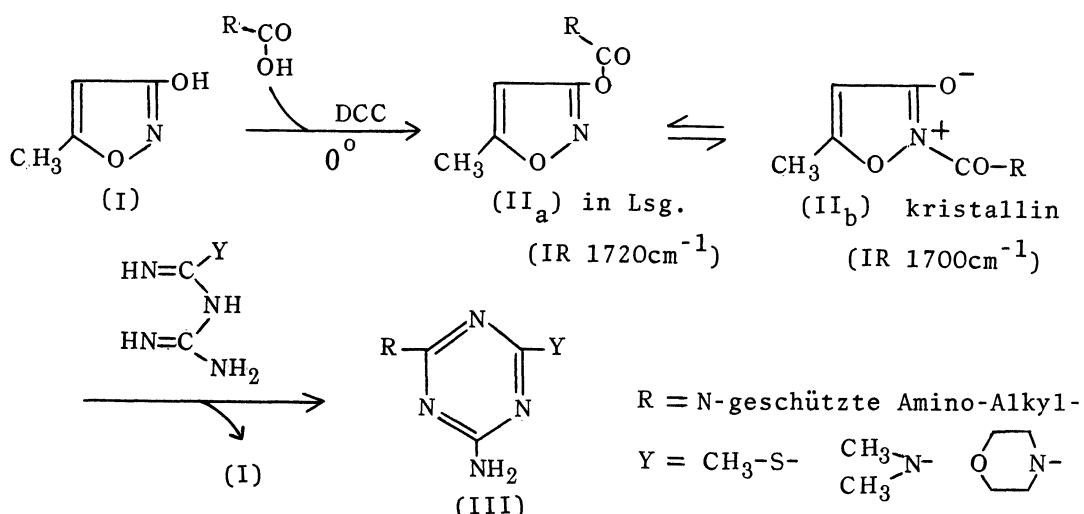


Fig. 1, Synthese von Triazin-Derivaten aus Aminosäuren mittels Verknüpfung mit Isoxazol zu, so erhält man unter Ringschluss die Triazin-Verbindung von Aminosäure-Derivat (III). Die Razemisierungsrate wurde durch die Dünnschicht-Chromatographie nach dem Wieland'schen Verfahren präzisiert⁴⁾.

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	Ausbeute (%)	Razemisierungs rate (% vom entstandenen D-Isomer)	Schmp. (°C)	IR (KBr-Pressling) cm⁻¹	Analysenwert (%)		
					Gef.	Ber.	
					C	H	N
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- : Carbobenzoxy-

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).