

79. Darstellung von Aminosäure- und Peptid-Thioestern

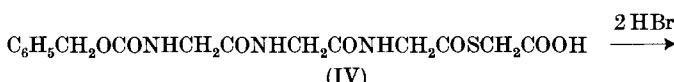
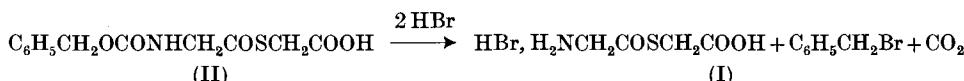
von R. Schwyzer.

(12. II. 54.)

Für die Polymerisation von Aminosäuren¹⁾ und für die Verknüpfung von Peptidresten zu Polypeptiden mit bestimmten, sich wiederholenden Aminosäuresequenzen kommt den Thioestern von Aminosäuren und Peptiden wachsende Bedeutung zu. Kürzlich beschrieb Th. Wieland die Synthese von Aminosäure- und Peptidestern des Thiophenols nach der Fischer'schen Methode über die Hydrochloride der entsprechenden Säurechloride²⁾.

Dieser Methode sind gewisse Grenzen gesetzt durch die nicht immer leichte Zugänglichkeit der Chlorid-Hydrochloride von Peptiden. Im Rahmen der Untersuchungen über aktivierte Thioester³⁾ ist nun, unabhängig von den Arbeiten Wieland's, eine gute Methode zur Darstellung von Aminosäure- und Peptid-thioestern gefunden worden.

N-Carbobenzoxyderivate von Aminosäuren und Peptiden lassen sich leicht nach bekannten Methoden mit Mercaptanen zu Thioestern umsetzen. Aus diesen Verbindungen wird der Carbobenzoxyrest mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig⁴⁾ bei Zimmertemperatur selektiv entfernt, wobei die Hydrobromide der Thioester der entsprechenden Aminosäuren oder Peptide in ausgezeichneten Ausbeuten entstehen. Voraussetzung für das gute Gelingen der Spaltung ist allerdings die Verwendung trockener Reagenzien.



¹⁾ Th. Wieland & W. Schäfer, Angew. Ch. **63**, 146 (1951).

²⁾ Th. Wieland & H. Bernhard, A. **582**, 218 (1953).

³⁾ R. Schwyzer, Helv. **36**, 414 (1953); R. Schwyzer & Ch. Hürlimann, Helv. **37**, 155 (1954).

⁴⁾ Vgl. E. Waldschmidt-Leitz & K. Kuhn, B. **84**, 381 (1951); R. A. Boissonnas & G. Preitner, Helv. **36**, 875 (1953); D. Ben-Ishai & A. Berger, J. Org. Chem. **17**, 1564 (1952); D. Ben-Ishai, ibid. **19**, 62 (1954).

Zur Illustration der Methode seien hier die Reaktionen aufgeführt, welche zur Darstellung von S-Glycyl-thioglykolsäure-hydrobromid (I) aus S-(N-Carbobenzoxy-glycyl)-thioglykolsäure (II) und von S-Triglycyl-thioglykolsäure-hydrobromid (III) aus S-(N-Carbobenzoxy-triglycyl)-thioglykolsäure (IV) dienen.

Experimenteller Teil.

S-(N-Carbobenzoxy-glycyl)-thioglykolsäure (II): 2,1 g Carbobenzoxy-glycin wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1 g Triäthylamin und 10 ml Essigester versetzt. Zur gekühlten Lösung wurde langsam eine Lösung von 1,1 g Chlorameisensäure-äthylester in 10 ml Essigester zugegeben. Nach 10 Min. war die Ausscheidung von Triäthylamin-hydrochlorid beendet. Nun wurde zu dieser Lösung des gemischten Anhydrids die Lösung von 1 g Thioglykolsäure und 1,5 g Triäthylamin in Essigester zugegeben. Der Ansatz wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann auf überschüssige Salzsäure gegossen. Die organische Schicht wurde gründlich mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther und aus Benzol umkristallisiert. Kristallschuppen, Smp. 88,5–89°. Ausbeute ca. 65%. Die Verbindung zeigt eine „verzögerte“ Reaktion mit Nitroprussid-natrium und Ammoniak. Trocknen 2 Std. bei $50^{\circ}/10^{-3}$ mm Hg.

$C_{12}H_{13}O_5NS$ Ber. C 50,87 H 4,63 N 4,94%
Gef., 50,65 „, 4,57 „, 5,04%

S-(N-Carbobenzoxy-triglycyl)-thioglykolsäure (IV): 0,64 g N-Carbobenzoxy-diglycyl-glycin wurden in 4 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,21 g Triäthylamin und etwas Essigester versetzt und dann bei -10 bis -5° mit einer Lösung von 0,22 g Chlorameisensäure-äthylester in Essigester behandelt. Nach 10 Min. hatten sich 95% der Theorie an Triäthylamin-hydrochlorid ausgeschieden. Das Gemisch wurde in eine Essigesterlösung von 0,2 g Thioglykolsäure und 0,4 g Triäthylamin einfiltriert. Nach 1 Std. bei Zimmertemperatur wurde die klare Lösung mit 20 ml 2-n. Salzsäure versetzt. Als bald begann in der wässrigen Phase die Kristallisation von 0,52 g farbloser Kristalle. Aus Wasser umkristallisiert, Smp. 175–176°. „Verzögerte“ Reaktion mit Nitroprussid-natrium und Ammoniak. – Trocknen 2 Std. bei $90^{\circ}/10^{-3}$ mm Hg.

$C_{16}H_{19}O_7N_3S$ Ber. C 48,35 H 4,82% Gef. C 48,57 H 4,87%

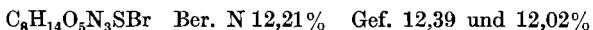
Bromwasserstoff in Eisessig: Der Bromwasserstoff wurde durch Eintropfen von Brom in ein Gemisch von Tetralin und Eisenspänen entwickelt und mit einem Stickstoffstrom durch eine Waschflasche mit Tetralin und ein Ausfriergefäß (-60°) langsam in das Auffanggefäß gespült. Dieses war mit über Essigsäureanhydrid destilliertem Eisessig beschickt und mit einem Calciumchlorid-Rohr gegen Feuchtigkeit geschützt. Allzu grosser Erwärmung wurde durch ein Eisbad vorgebeugt. Durch Verdünnen wurde eine etwa 1-n. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig hergestellt.

S-Glycyl-thioglykolsäure-hydrobromid (I): 100 mg S-(N-Carbobenzoxy-glycyl)-thioglykolsäure (II) wurden mit 1 ml ca. 1-n. Bromwasserstoff in Eisessig übergossen und mit einem Siedesteinchen versetzt. Nach etwa 1 Std. hatte die Entwicklung von Kohlendioxyd aufgehört (Zimmertemperatur). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Waschen mit Äther und Essigester vom grössten Teile des anhaftenden Benzylbromids befreit. Der getrocknete Rückstand, in wenig absolutem Äthanol gelöst und mit viel Aceton versetzt, kristallisierte in Form langer Nadeln vom Smp. 145–146,5°. Ausbeute 90%. Leicht löslich in Wasser, verzögerte Reaktion mit Nitroprussidnatrium und NH_3 . – Trocknen 2 Std. bei $90^{\circ}/10^{-3}$ mm Hg.

$C_4H_8O_3NSBr$ Ber. C 20,88 H 3,50% Gef. C 21,16 H 3,62%

S-Triglycyl-thioglykolsäure-hydrobromid (III): 590 mg S-(N-Carbobenzoxy-triglycyl)-thioglykolsäure wurden mit 5 ml 1-n. Bromwasserstoff in Eisessig über-

gossen und mit einem Siedesteinchen versetzt. Die Lösung begann alsbald CO_2 zu entwickeln. Nach 45 Min. bei Zimmertemperatur war die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand, mit Äther und Essigester gewaschen, kristallisierte beim Verreiben mit 8 ml absolutem Alkohol. Aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 180,5–181°, Ausbeute 91%. Trocknen 2 Std. bei 90°/10⁻³ mm Hg.



Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung ausgeführt (Leitung: Dr. H. Gysel).

SUMMARY.

Thioesters of amino acids and peptides are prepared from their N-carbobenzoxy derivatives by cleavage of the carbobenzoxy group with HBr in glacial acetic acid.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

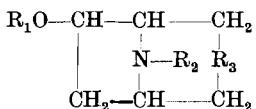
80. Über Synthesen von Tropan- und 6-Alkoxy-tropan-Derivaten mit aromatischen bzw. heterozyklischen Substituenten am Stickstoff-Atom.

6. Mitteilung über Alkaloidsynthesen¹⁾

von A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann.

(13. II. 54).

In der 5. Mitteilung dieser Reihe haben wir über Synthesen von neuartigen Verbindungen aus der 6-Alkoxy-tropanreihe berichtet und zahlreiche bisher unbekannte Ketone, Alkohole und Ester vom Typus



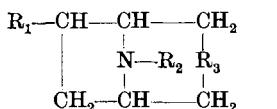
$\text{R}_1 = \text{Alkyl}$

$\text{R}_2 = \text{Alkyl oder Oxyalkyl}$

$\text{R}_3 = \text{CO, CHOH oder CHOAcyl}$

beschrieben.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nun mit der Darstellung von aromatischen und heterozyklischen Tropanderivaten, denen die folgende allgemeine Formel zukommt:



$\text{R}_1 = \text{H, } -\text{O}-\text{Alkyl}$

$\text{R}_2 = \text{aromatischer oder heterozyklischer Rest}$

$\text{R}_3 = \text{CO, CHOH oder CHOAcyl}$

¹⁾ 5. Mitteilung dieser Reihe: *Helv.* **37**, 495 (1954).