

9. Über aktivierte Ester.

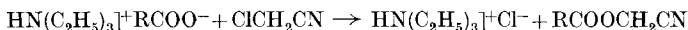
II. Synthese aktivierter Ester von Aminosäure-Derivaten

von R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin und H. Kägi.

(19. XI. 54.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe¹⁾, wurden einige aktivierte Ester der Hippursäure beschrieben. Es sind dies neuartige Acylierungsmittel, welche z. T. unter milden Bedingungen mit Benzylamin reagieren, wobei in guten Ausbeuten Hippursäure-benzylamid entsteht. Besonders der Hippursäure-cyanmethylester zeichnete sich durch gute Zugänglichkeit, Kristallisationsfähigkeit, Stabilität und gutes Reaktionsvermögen aus. Im Hinblick auf eine Verwendung in der synthetischen Peptidchemie haben wir deshalb versucht, ob sich auch von anderen Aminosäure-Derivaten aktivierte Ester herstellen lassen.

Die hier beschriebenen Beispiele lassen eine ziemlich allgemeine Zugänglichkeit von Cyanmethylestern durch Umsatz von Säure, Triäthylamin und Chloracetonitril voraussehen (vgl. Tab., Nr. I–IX):



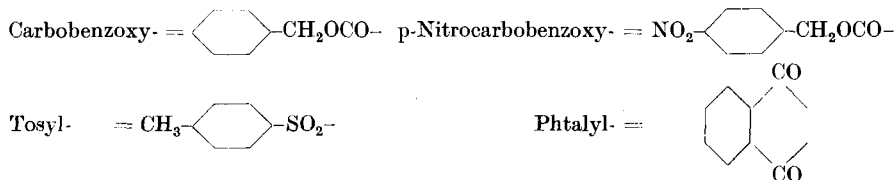
Die Reaktionen haben wir zuerst in siedendem Essigester vorgenommen, worin die Triäthylaminsalze relativ leicht löslich sind (Methode I). Der Reaktionsverlauf liess sich anhand der Ausscheidung von Triäthylamin-hydrochlorid verfolgen. Die Umsetzungen waren meist nach 3–5 Std. beendet. Triäthylamin und Chloracetonitril mussten in geringem Überschuss verwendet werden, da bei vielen Reaktionen mehr als die berechnete Menge Triäthylamin-hydrochlorid entsteht, was auf eine direkte Reaktion zwischen dem Amin und der Halogenverbindung hinweist.

Es zeigte sich aber bald, dass allgemein die Reaktionszeiten verkürzt und die Ausbeuten verbessert werden konnten, wenn an Stelle von Essigester überschüssiges Chloracetonitril als Lösungsmittel gewählt wurde (Methode II). Dieser Überschuss konnte sehr gross sein, oder aber nur 0,5–2 Äquivalente betragen; ging man darunter, so wurden die Ausbeuten wieder schlechter. Folgendes Verfahren erwies sich als das beste: Die Säure (1 Äquivalent) wurde mit 1,5 Äquivalenten Triäthylamin übergossen und dann mit 1,5–3 Äquivalenten Chloracetonitril verrührt. Dabei entstand, meist in exothermer Reaktion, eine viskose Lösung, welche zur Beendigung der Umsetzung $\frac{1}{2}$ bis 2 Std. auf 50–70° erhitzt wurde. Eine dabei auftretende Gelbfärbung rührte von Zersetzungsprodukten des Chlor-

¹⁾ R. Schwyzer, B. Iselin & M. Feurer, *Helv.* **38**, 69 (1955).

acetonitrils her und war für die Ausbeute ohne Belang. Zum Schluss wurde der Überschuss an Chloracetonitril im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen, wobei sich das entstandene Triäthylamin-hydrochlorid ausschied.

Tabelle.



Nr.	Aktivierte Ester	Smp. °C	[α] _D	Ausbeute	
				Meth. I %	M. II %
I	Carbobenzoxyglycin-cyanmethylester	70	—	83	94
II	Tosylglycin-cyanmethylester ¹⁾	94	—		81
III	Phtalyl-β-alanin-cyanmethylester ²⁾	97	—	87	
IV	p-Nitrocarbobenzoxy-DL-leucin-cyanmethylester ³⁾	68	—	68	
V	Tosyl-DL-methionin-cyanmethylester ⁴⁾	85			80
VI	Dicarbonybenzoxyl-L-tyrosin-cyanmethylester ⁵⁾	99	+ 2° (CHCl ₃)		82
VII	Tosyl-L-glutamin-cyanmethylester ⁶⁾	117	- 21° (Aceton)		68
VIII	Nitrobenzoyl-L-glutaminsäure-di-cyanmethylester ⁷⁾	102	- 20° (Aceton)		74
IX	Carbobenzoxyglycyl-DL-alanylglycin-cyanmethylester ⁸⁾	145	—		95
X	Dicarbonybenzoxyl-L-tyrosin-carbäthoxymethylester ⁹⁾	100	+ 3° (CHCl ₃)	71	
XI	Tosyl-DL-methionin-carbäthoxymethylester ¹⁰⁾	Öl Sdp. 0,02 205		62	
XII	p-Nitrocarbobenzoxy-DL-leucin-p-nitrobenzylester ¹¹⁾	75		72	

¹⁾ Krist. aus Äthanol-Äther. C₁₁H₁₂O₄N₂S: ber. N 10,44%; gef. N 10,47%.

²⁾ Hergestellt aus Phtalyl-β-alanin (*S. Gabriel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 630 (1905)). Krist. aus Aceton-Petroläther und Benzol-Ligroin. C₁₃H₁₀O₄N₂: ber. C 60,46, H 3,90, N 10,85%; gef. C 60,70, H 3,67, N 10,77%.

³⁾ Hergestellt aus p-Nitrocarbobenzoxy-DL-leucin (vgl. *F. H. Carpenter & D. T. Gish*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3818 (1952); **75**, 950 (1953)). Krist. aus Äther-Petroläther. C₁₆H₁₉O₆N₃: ber. N 12,03%; gef. N 12,08%.

Anmerkungen 4–11 siehe Seite 82.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte in beiden Fällen (Methode I und II) durch Waschen mit verdünnter Säure und Hydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, wobei die Ester durch Einengen der organischen Phase in fast reiner Form erhalten wurden.

Zum Vergleich mit den Cyanmethylestern wurden auch noch einige andere, weniger aktivierte Ester (Nr. X–XII) analog Methode I hergestellt.

Die Cyanmethylester (I–IX) sind durchwegs kristallisierbare Verbindungen, deren Stabilität besonders hervorzuheben ist. Sie verändern sich auch bei längerer Lagerung ohne Verschluss in keiner Weise. Wie sich aus den spezifischen Drehungen der Ester VI, VII und VIII ersehen lässt, scheint bei ihrer Herstellung keine Racemisierung einzutreten.

Experimenteller Teil.

Die übliche Aufarbeitung umfasste: bei ausschliesslicher Verwendung von Chloracetonitril als Lösungsmittel, Abdestillieren des Überschusses im Vakuum und Verdünnen mit Essigester auf ein handliches Volumen; in allen Fällen Waschen mit verdünnter Salzsäure, kalter, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknung der organischen Phase mit Natriumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum.

Die Smp. (nicht korrigiert) wurden in einer Kapillare im Heizblock auf ungefähr $\pm 2^\circ$ genau bestimmt.

Analysenpräparate wurden mindestens 2 Std. bei 10^{-2} bis 10^{-3} mm Hg über P_2O_5 und bei 20 bis 100° , je nach Smp. der betreffenden Substanz, getrocknet.

Carbobenzoxylglycin-cyanmethylester (I), Methode I: 4,18 g (0,02 Mol) Carbobenzoxylglycin¹⁾ und 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin wurden in 30 ml abs. Essigester gelöst und nach Zugabe von 2,27 g (0,03 Mol) Chloracetonitril 3 Std. unter Rückfluss

⁴⁾ Hergestellt aus Tosyl-DL-methionin (*E. W. McChesney & W. K. Swann*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1116 (1937)). Krist. aus Äther und aus Aceton-Petroläther. $C_{14}H_{18}O_4N_2S_2$: ber. N 8,18, S 18,69%; gef. N 8,18, S 18,53%.

⁵⁾ Hergestellt aus Dicarbobenzoxyl-L-tyrosin (*E. & R. Abderhalden, H. Weidle, E. Baertich & W. Morneweg*, Fermentforschg. **16**, 98 (1938); *E. Katchalsky & M. Sela*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5284 (1953)). Krist. aus Äthanol-Äther. $[\alpha]_D^{23} = +2^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). $C_{27}H_{24}O_7N_2$: ber. N 5,74; gef. N 5,88%.

⁶⁾ Hergestellt aus Tosyl-L-glutamin (vgl. *J. M. Swan & V. du Vigneaud*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3110 (1954); unser (rohes) Präparat besass $[\alpha]_D^{23} = +29^\circ$ ($\pm 4^\circ$, $c = 1$ in Aceton), Smp. 150°). Krist. aus Essigester-Benzol. $C_{14}H_{17}O_5N_3S$: ber. C 49,55, H 5,05, N 12,38%; gef. C 49,58, H 5,25, N 12,48%.

⁷⁾ Hergestellt aus p-Nitrobenzoyl-L-glutaminsäure (*F. Knoop & H. Oesterlin*, Z. physiol. Chem. **170**, 210 (1927)). Krist. aus Methylchlorid-Petroläther. $[\alpha]_D^{23} = -20^\circ$ ($\pm 4^\circ$, $c = 1$ in Aceton). $C_{16}H_{14}O_7N_4$: ber. C 51,34, H 3,77, N 14,97%; gef. C 51,63, H 4,03, N 14,99%.

⁸⁾ Hergestellt aus Carbobenzoxylglycyl-DL-alanin (vgl. *Th. Wieland & R. Sehring*, Liebigs Ann. Chem. **569**, 122 (1950)). Krist. aus Aceton. $C_{17}H_{20}O_6N_4$: ber. C 54,25, H 5,36, N 14,89%; gef. C 54,24, H 5,42, N 14,78%.

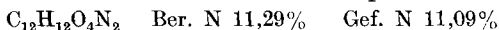
⁹⁾ Krist. aus Äthanol-Äther. $[\alpha]_D^{23} = +3^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). $C_{20}H_{29}O_9N$: ber. C 65,04, H 5,46, N 2,62%; gef. C 65,30, H 5,32, N 2,94%.

¹⁰⁾ $C_{16}H_{23}O_8NS_2$: ber. N 3,60, S 16,47%; gef. N 3,90, S 16,29%.

¹¹⁾ Krist. aus Äther-Petroläther. $C_{21}H_{23}O_8N_3$: ber. N 9,43%; gef. N 9,70%.

¹⁾ *M. Bergmann & L. Zervas*, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

erhitzt; dabei schied sich langsam Triäthylamin-hydrochlorid aus. Nach dem Erkalten wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Aus dem alkalischen Auszuge konnten 0,3 g (7%) Carbobenzoxylglycin durch Ansäuern zurückgewonnen werden. Der Neutralteil war ein Öl (5,2 g), welches aus Äther-Petroläther kristallisiert wurde: 4,1 g (83%) farblose Kristalle (Smp. 62–63°) von Carbobenzoxyl-glycin-cyanmethylester. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Äther umkristallisiert; der Smp. blieb unverändert 69–70°.



Carbobenzoxylglycin-cyanmethylester (I), Methode II: 20,9 g (0,1 Mol) Carbobenzoxylglycin wurden mit 21 ml (0,15 Mol) Triäthylamin übergossen, wobei unter Erwärmung eine viskose Masse entstand. Zugabe von 19,1 ml (0,3 Mol) Chloracetonitril liess eine Lösung entstehen, welche sich spontan auf 50–60° erwärmte. Die Mischung wurde $\frac{1}{2}$ Std. auf 70° erwärmt, wobei sie sich gelb färbte und etwas Triäthylamin-hydrochlorid ausschied. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein fast farbloses, kristallisierendes Öl erhalten, welches aus Äther 23,4 g (94%) Carbobenzoxylglycin-cyanmethylester in farblosen, tafelförmigen Kristallen vom Smp. 69–70° lieferte. Misch-Smp. mit dem Analysenpräparate (Smp. 69–70°) ohne Depression.

Die Elementaranalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel ausgeführt.

SUMMARY.

The syntheses of a number of crystalline *cyanomethyl esters* and of some other activated esters of aminoacid and peptide derivatives are described.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

10. Über aktivierte Ester.

III. Umsetzungen aktivierter Ester von Aminosäure- und Peptid-Derivaten mit Aminen und Aminosäureestern

von R. Schwyzer, M. Feurer und B. Iselin.

(19. XI. 54.)

Um die weitere Anwendbarkeit der aktivierten Ester für die Synthese von Amiden und Peptiden zu prüfen, haben wir die in der letzten Mitteilung¹⁾ beschriebenen Verbindungen mit verschiedenen Aminen und Aminosäureestern umgesetzt.

Die Cyanmethylester reagierten mit Benzylamin in Essigesterlösung bereits bei Zimmertemperatur, und die Ausbeuten an Säureamid betrugen meistens über 90% (Tab. 1, Nr. I–IV). Wie zu erwarten war, übten weder die Seitenkette des Aminosäurerestes noch

¹⁾ R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin & H. Kägi, *Helv.* **38**, 80 (1955). Die IV. Mitt. ist Prof. A. I. Virtanen gewidmet und erscheint in den *Annalen der Finnischen Akademie der Wissenschaften* (Festschrift *Virtanen*).