

schreiben die von ihnen in Salzsäure ausschliesslich beobachtete Reaktionsrichtung IV → III der stärkeren Basizität von III zu. Ist die treibende Kraft bei der KURTZ-NIEMANN-Reaktion eine Versalzung von III, so ist sie in unserem Fall wahrscheinlich durch den Unterschied im Energieinhalt von zwei N-N'-gekoppelten Amidgruppen und zwei nicht gekoppelten Amidgruppen gegeben²⁰). Offenbar aber erheischt die Umsetzung in beiden Richtungen ausser einer treibenden Kraft noch katalysierende Wechselwirkungen mit dem Reaktionsmilieu. Ergänzend sei in diesem Zusammenhang noch folgende Beobachtung erwähnt: IIIb bleibt in Wasser unverändert, bildet aber in 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung Spuren von IVb und in 2N Sodalösung neben Spaltprodukten viel IVb (37°, 18 Std.).

Ob der Mechanismus in saurem und basischem Milieu identisch ist und ob Hin- und Rückreaktion über dieselben Zwischenstufen verlaufen, bleibt unserer Ansicht nach vorläufig offen.

Zur Durchführung dieser Arbeiten standen uns Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes und seitens der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus N-geschützten Aminosäurehydraziden kann man N-geschützte Dipeptidhydrazide erhalten, aus diesen N-geschützte Tripeptidhydrazide usw., indem man den NH₂-Stickstoff der Hydrazidgruppe jeweils mit einer α-Aminosäure acyliert und das gebildete Aminodiacylhydrazin einer Umlagerung unterwirft. Für diesen neuen Umlagerungstypus wird die Bezeichnung Aminodiacylhydrazin-Umlagerung vorgeschlagen.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

²⁰⁾ Vgl. z. B. F. ARNDT, L. LÖWE & I. ERGEMER, Rev. Fac. Sci. Istanbul 13, 110 (1948).

216. Aminodiacylhydrazin-Umlagerung

2. Mitteilung¹⁾

Herstellung von N-(Acyl)-N'-(α-aminoacyl)-hydrazinen aus Säurehydraziden und N-Carboxyanhydriden von α-Aminosäuren

von M. BRENNER und W. HOFER

(23. IX. 61)

N-(Acyl)-N'-(α-aminoacyl)-hydrazine (im folgenden kurz α-Aminodiacylhydrazine genannt) sind Ausgangsmaterialien zur Gewinnung von Acylaminosäurehydraziden¹⁾. Ihre Herstellung kann aus Säurehydraziden und N-geschützten α-Aminosäuren erfolgen. Dabei entsteht zunächst ein α-Aminodiacylhydrazin mit geschützter α-Amino-gruppe. Die Schutzgruppe ist anschliessend abzuspalten²⁾³⁾. HOFMANN und Mit-

¹⁾ 1. Mitteilung: M. BRENNER & W. HOFER, Helv. 44, 1724 (1961).

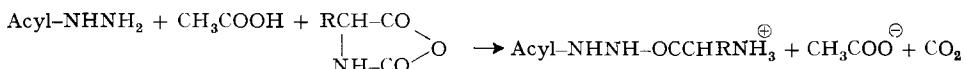
²⁾ A. WINTERSTEIN, B. HEGEDÜS, B. FUST, E. BÖHNI & A. STUDER, Helv. 39, 229 (1956); ST. GUTTMANN, Helv. 54, 721 (1961).

³⁾ K. HOFMANN, A. LINDENMANN, M. Z. MAGEE & N. H. KHAN, J. Amer. chem. Soc. 74, 470 (1952).

arbeiter³⁾ beschreiben ein direkteres Verfahren, indem sie Carbobenzoxo hydrazin mit 2-Mercapto-5-thiazolonen umsetzen. Man erhält aber auf diese Weise racemisierte Produkte.

Die den Mercapto-thiazolonen analogen 2-Hydroxy-5-oxazolone (Oxazolidin-2,5-dione oder α -Aminosäure-N-carboxyanhydride, auch kurz als N-Carboxyanhydride bezeichnet) reagieren mit Aminen in analoger Weise. Sie sind indessen empfindlicher und neigen im speziellen sehr zu weiterer unkontrollierbarer Umsetzung mit einem in erster Stufe gebildeten Reaktionsprodukt. Deshalb ist es nur in vereinzelten Fällen gelungen, bei der Einwirkung von N-Carboxyanhydriden auf Aminosäure- oder Peptidester u. dgl. in guter Ausbeute wohl definierte Produkte zu isolieren⁴⁾. Diese Anhydride spielen deshalb bei gezielten Peptidsynthesen praktisch keine Rolle. Bedeutung haben sie bisher nur als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Aminosäurepolymerisaten erlangt⁵⁾. Für die genannten Umsetzungen der N-Carboxyanhydride ist charakteristisch, dass der eingesetzte Reaktionspartner (z. B. ein Aminosäureester) hinsichtlich Nucleophilie und Basizität meist mehr oder weniger dem bei der Reaktion gebildeten Produkt (z. B. Dipeptidester) entspricht. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn letzteres mit dem ersten um unverändertes N-Carboxyanhydrid konkurriert und dadurch Mischungen entstehen.

Ein einheitliches Produkt ist nur zu erwarten, wenn die Umsetzung zwischen einem N-Carboxyanhydrid und seinem Reaktionspartner unter Bedingungen durchgeführt werden kann, bei welchen die entstehende α -Aminogruppe unschädlich ist. Diese Möglichkeit besteht bei der Aminoacylierung von Säurehydraziden. Hydrazide sind mit einem pK_A' -Wert von etwa 3⁶⁾ rund 10⁴mal schwächer basisch als α -Aminodiacylhydrazine⁷⁾. Letztere liegen in Eisessig praktisch als Acetate vor⁸⁾, erstere teilweise als freie Basen. Man kann deshalb für die Aminoacylierungsreaktion in Eisessig folgenden Ablauf postulieren:



Der Versuch hat die Erwartung vollauf bestätigt. Die Bedingungen für die bei Zimmertemperatur zwischen äquimolaren Mengen Hydrazid und N-Carboxyanhydrid innert Minuten beendete Reaktion und die Aufarbeitung sind im experimentellen Teil beschrieben. Die Tabelle enthält eine Zusammenstellung einiger von uns hergestellter α -Aminodiacylhydrazine.

Der Schutz der Aminogruppe durch Eisessig ist nicht absolut. Verwendung von überschüssigem N-Carboxyanhydrid (1,5 Äquivalente) führt schon innert 10 Min. zu chromatographisch nachweisbaren Produkten aus weiteren Umsetzungen des Aminodiacylhydrazins. – In schwächer saurem Milieu, beispielsweise in Dioxan/Eisessig 9:1, bilden sich solche Nebenprodukte schon bei äquimolarem Verhältnis der Reaktionspartner. Die bis zum vollständigen Umsatz des Anhydrids erforderliche

⁴⁾ Vgl. J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, Chemistry of the Amino Acids, J. Wiley & Sons, Vol. II, p. 860ff. (1961).

⁵⁾ Vgl. z. B.: E. KATCHALSKI & M. SELA, Advances in Protein Chemistry 13, 243 (1958).

⁶⁾ Vgl. z. B. C. R. LINDEGREN & C. NIEMANN, J. Amer. chem. Soc. 71, 1504 (1949).

⁷⁾ $pK_A' \sim 7$, vgl. z. B. A. N. KURTZ & C. NIEMANN, J. Amer. chem. Soc. 83, 3309 (1961).

⁸⁾ R. P. BELL, The Proton in Chemistry, Cornell University Press 1959, p. 37.

α -Aminodiacetylhydrazine

	Methode *)	umkristallisiert aus	Smp. °C	[α] _D Kristallwasser	C Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.		
Ac · Hy · dl-Phe · H	b d e	Essigester	140	—	59,71	59,62	6,83	7,00	18,99	18,86
Bzo · Hy · dl-Phe · H	b d e	Athanol/Ather	132-133	—	67,82	67,58	6,05	6,22	14,83	14,54
Bzo · Gly · Hy · Gly · H	a c g	Wasser	162-163	—	49,25	49,18	6,01	6,27	20,89	21,11
Bzo · Gly · Hy · dl-Phe · H	b d e	Wasser	180	1 H ₂ O	63,51	63,37	5,92	5,89	16,46	16,23
Bzo · Gly · Hy · d-Phe · H	b d e	Methanol/Ather	158	$-24,4 \pm 1^\circ$ $c = 2; \text{CH}_3\text{OH}, 24^\circ$	63,51	63,78	5,92	6,17	16,46	16,55
Bzo · Gly · Hy · Hy · dl-Phe · H	a c f	Wasser	150	—	53,20	53,30	6,47	6,45	15,51	15,58
Cbzo · Gly · Hy · Gly · H	a c g	Wasser	146-147	3 H ₂ O 1 H ₂ O	49,80	49,85	5,92	6,01	18,78	18,98
Cbzo · Gly · Hy · dl-Phe · H	b d e	Wasser	152	—	61,61	61,33	5,99	6,06	15,13	15,40
Cbzo · Gly · Hy · d-Phe · H	b d e	Wasser	135-136	$+3,27 \pm 1^\circ$ $c = 2; \text{Dfa}; 22^\circ$	61,61	61,80	5,99	5,95	15,13	15,37
Cbzo · Gly · Hy · L-Phe · H	b d e	Wasser	135-136	$-3,1 \pm 1^\circ$ $c = 2; \text{Dfa}; 24^\circ$	—	—	—	—	—	—
Cbzo · Gly · Hy · d-Val · H	a c f	Wasser	131-132	$-2,9 \pm 1^\circ$ $c = 2,1; \text{Dfa}; 24^\circ$	55,88	55,63	6,88	7,14	17,38	17,37
Cbzo · Gly · Hy · L-Pro · H	a c g	Methanol/Ather	141-142	$-25,1 \pm 1^\circ$ $c = 2; \text{Dfa}; 24^\circ$	56,24	56,24	6,29	6,46	17,49	17,42
Cbzo · Gly · Hy · dl-Phe · H	b c f	Wasser	168-170	—	59,00	58,89	5,90	6,09	16,39	16,27
Cbzo · Gly · Hy · d-Phe · H	b c f	Wasser	179-181	$+12,3 \pm 1^\circ$ $c = 2,1; \text{Dfa}; 24^\circ$	59,00	58,94	5,90	6,17	16,39	16,49
Cbzo · d-Val · Hy · d-Val · H	a c f	Äthanol	218	$+7,51 \pm 1^\circ$ $c = 2,1; \text{Dfa}; 25^\circ$	59,32	59,32	7,74	7,88	15,37	15,36
Cbzo · L-Val · Hy · L-Tyr(OAc) · H	a c g	50-proz. Äthanol	192-193	$-8,0 \pm 1^\circ$ $c = 2,2; \text{Dfa}; 24^\circ$	61,52	61,26	6,54	6,43	12,20	11,91
Tos · Gly · Hy · d-Phe · H	a c g	Athanol/Wasser	101	$+2,0 \pm 1^\circ$ $c = 2,1; \text{Dfa}; 23^\circ$	55,38	55,51	5,68	5,93	14,35	14,53
Tos · L-Pro · Hy · d-Phe · H	a c g	CHCl ₃ / Petroläther	84-86	$-14,3 \pm 1^\circ$ $c = 2,1; \text{CH}_3\text{OH}; 25^\circ$	58,58	58,28	6,09	6,41	13,02	12,79

*) Vgl. experimenteller Teil.
 Symbole: Hy = NHNH₂; Ac = Acetyl; Bzo = Benzoyl; Cbzo = C₆H₅CH₂OCO; Tos = Tosyl; Dfa = Dimethylformamid.

Vgl. im übrigen M. GOODMAN & G. W. KENNER, Advances in Protein Chemistry 12, 465 (1957).

Reaktionszeit steigt deutlich an; in reinem Dioxan wird sie noch grösser. Eine Säurekatalyse ist unverkennbar. – Wird das Milieu stärker sauer als Eisessig (z. B. Zusatz von 1,1 Äquivalenten 1N HClO_4 -Eisessig oder Verwendung von Trifluoressigsäure als Lösungsmittel), so verläuft die Reaktion ebenfalls langsamer, und zwar infolge zunehmender Protonierung der Hydrazidgruppe. Es treten nunmehr Zersetzungprodukte auf, wie man sie chromatographisch auch dann beobachtet, wenn Lösungen eines N-Carboxyanhydrids in Eisessig einige Stunden stehengelassen werden.

Da die geschilderte Aminoacylierung sehr einheitlich verläuft, ist es oftmals unnötig, das α -Aminodiacylhydrazin vor der Umlagerung zum Acylaminosäurehydrazid zu isolieren. Es genügt also beispielsweise, die Eisessiglösung nach Beendigung der Kohlendioxidentwicklung (ca. 5 Min.) mit 9 Volumteilen Dioxan zu versetzen und zur Umlagerung bei ca. 40–60° stehen zu lassen¹⁾. Im experimentellen Teil beschreiben wir dieses Direktverfahren für den Fall von Carbobenzoxy-glycyl-glycyl-phenylalanin-hydrazid¹⁾.

In einer folgenden Mitteilung mit M. SCHEER werden wir über die Herstellung von N-t-Butyloxycarbonyl-N'- α -aminoacyl-hydrazinen berichten.

Zur Durchführung dieser Arbeiten standen uns Mittel aus den ARBEITSBESCHAFFUNGSKREDITEN DES BUNDES und seitens der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Experimentelles. – 1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von α -Aminodiacylhydrazinen⁹⁾.* N. B.: die eingeklammerten Buchstaben hinter den methodischen Varianten dienen in Verbindung mit der Tabelle zur Bezeichnung der jeweils angewandten Aufarbeitungsmethode.

Die Lösung von 1 g Säurehydrazid in 15–20 ml Eisessig wird bei Zimmertemperatur unter Röhren mit genau 1 Äquivalent krist. Aminosäure-N-carboxyanhydrid⁴⁾ versetzt. Es setzt sofort CO_2 -Entwicklung ein. Die Reaktion ist nach etwa 5 Min. beendet; das Aufhören der CO_2 -Entwicklung lässt sich am besten unter leichtem Vakuum beobachten. Die Aufarbeitung erfolgt zwecks Stabilisierung des Aminodiacylhydrazins vorteilhaft über das Salz mit einer starken Säure. Man setzt deshalb ca. 1,2 Äquivalente 1N wässrige Salzsäure (a) oder wasserfreie Trifluoressigsäure (b) zu, engt im Vakuum bei 40–50° ein, bringt den Rückstand wenn nötig zur Kristallisation (CH_3OH /Äther oder Chloroform), digeriert, filtriert das kristalline Salz ab, löst es in Wasser (c) oder suspendiert es in Essigester (d), zerlegt es mit Triäthylamin (e), 1N Natronlauge (f) oder 2N wässrigem Ammoniak (g) und isoliert die Base durch Filtration. Die Ausbeuten an Salz und an freier Base liegen bei mindestens 90%. Zur Reinigung usw. vgl. Tabelle. Zur Analyse wurde im allgemeinen bei 0,01 Torr/80° 14 Std. über P_2O_5 getrocknet. Die Smp. bleiben dabei unverändert.

2. *Carbobenzoxy-glycyl-glycyl-DL-phenylalanin-hydrazid¹⁾ im Direkt-Verfahren.* Man löst 1,400 g (5 mMol) Carbobenzoxy-glycyl-glycin-hydrazid, Smp. 162–163°, in 17,5 ml Eisessig und fügt bei Zimmertemperatur unter Röhren 0,955 g (5 mMol) DL-Phenylalanin-carboxyanhydrid¹⁰⁾ zu, verdünnt nach 10 Min. mit 200 ml Dioxan und lässt 8 Std. bei 40° stehen. Die Lösung wird eingedampft und der feste Rückstand aus Methanol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Man erhält 1,900 g (89%) Carbobenzoxy-glycyl-glycyl-DL-phenylalanin-hydrazid vom Smp. 201–203°; nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 206–207°.

ZUSAMMENFASSUNG

N-Carboxy-aminosäureanhride eignen sich ausgezeichnet zur α -Aminoacylierung von Säurehydraziden. In Verbindung mit der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung werden sie zu brauchbaren Ausgangsmaterialien für die Peptidsynthese.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

⁹⁾ Schweiz. Patentanmeldung, G. Nr. 8630/60 vom 28. 7. 1960.

¹⁰⁾ D. J. COLEMAN, J. chem. Soc. 1950, 3222.