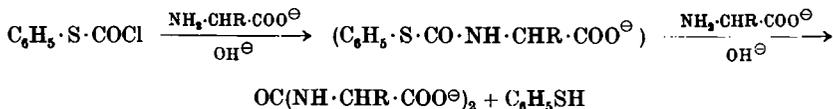


### 325. János Kollonitsch, Valéria Gábor und Andor Hajós: Neue Methoden zur Peptidsynthese, II. Mittel.<sup>1)</sup>: Die Anwendung von Alkyl- und Aralkyl-mercapto-formyl-Abkömmlingen<sup>2)</sup>

[Aus dem Forschungsinstitut für die Pharmazeutische Industrie, Budapest]  
(Eingegangen am 8. Mai 1956)

Um die mit der Verwendung der Phenylmercapto-formyl-Gruppe zu Peptidsynthesen verbundenen Nachteile zu vermeiden, haben wir die Anwendung von Alkyl- und Aralkyl-mercapto-formyl-Gruppen untersucht. Von diesen haben sich die Benzyl- und Butyl-Abkömmlinge am besten bewährt. Mehrere dieser neuen Abkömmlinge und ihr Abbau mit Benzopersäure zu den entsprechenden Peptiden werden beschrieben.

Wie wir mitgeteilt haben<sup>1)</sup>, ermöglicht der Schutz der Aminogruppe der acylierenden Komponente durch Phenylmercaptoformyl (PhMF) eine neue Peptidsynthese, welche jedoch besonders beim Aufbau komplizierter Peptide zahlreiche Mängel aufweist. So sind mit PhMF-Chlorid nur die Aminosäureester, nicht aber, die Aminosäuren bzw. ihre Anionen acylierbar. Diese reagieren nach den Untersuchungen von W. H. Schuller und C. Niemann<sup>3)</sup> sowie D. G. Crosby und C. Niemann<sup>4)</sup> mit PhMF-Chlorid in wäßrig alkalischer Lösung in folgender Weise:



Die  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CO}$ -Gruppe, welche auch als gemischte Anhydrid-Gruppe aus dem ziemlich sauren Thiophenol und der Carbamidsäure aufgefaßt werden kann, wirkt unter diesen Bedingungen als Acylierungsmittel. Die *N*-PhMF-Aminosäuren sind daher nur über die Aminosäureester herstellbar, und die Umwandlung einer Aminosäure in die *N*-PhMF-Aminosäure erfordert vier Schritte. Deshalb haben wir nach günstigeren Acylierungsmitteln gesucht und unsere Aufmerksamkeit auf solche Mercaptoformyl-Abkömmlinge gerichtet, bei welchen das Thiophenol durch einen schwächer sauren Thiol-Abkömmling ersetzt ist. Dementsprechend erhielten wir bei der Umsetzung der aus Methyl- bzw. Äthylmercaptan und Phosgen erhältlichen Thiokohlensäure-*S*-methyl-<sup>5)</sup> bzw. -äthyl<sup>6)</sup>-ester-chloride (Methyl- bzw. Äthylmercapto-formyl-chlorid = MMF- bzw. ÄMF-Chlorid) mit Glycin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Natriumcarbonat bei 0° *N*-MMF-Glycin bzw. *N*-ÄMF-Glycin. Die Ausbeuten

<sup>1)</sup> I. Mittel.: J. Kollonitsch, A. Hajós u. V. Gábor, Chem. Ber. 89, 2288 [1956], vorstehend.

<sup>2)</sup> Teilweise vorgetragen auf dem XIV. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie (Zürich, Juli 1955). <sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 3425 [1953].

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 76, 4458 [1954].

<sup>5)</sup> F. Arndt, E. Milde u. G. Eckert, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1983 [1923].

<sup>6)</sup> F. Salomon, J. prakt. Chem. [2] 7, 253 [1873].

waren jedoch unbefriedigend, weil die Produkte z. T. schlecht kristallisieren und sehr leicht löslich sind. Als besser geeignet erwies sich das aus Benzylmercaptan und Phosgen darstellbare Benzylmercapto-formyl(BMF)-chlorid<sup>7)</sup>, mit welchem Aminosäuren und Peptide, z. B. Glycin, L- und DL-Alanin, L-Glutaminsäure, DL-Phenylalanin, DL-threo- $\beta$ -Phenylserin, Glycyl-glycin in Wasser-Dioxan-Lösung in Gegenwart von Magnesiumoxyd oder Natriumcarbonat mit 60–80-proz. Ausbeute zu den entsprechenden *N*-BMF-Abkömmlingen acylierbar sind. Aminosäureester bzw. Peptidester, z. B. Glycyl-glycin-äthylester können mit BMF-Chlorid in Chloroform-Lösung in Gegenwart von Triäthylamin mit ausgezeichnete Ausbeute acyliert werden.

Aus den *N*-BMF-Aminosäuren können mit unserer Persäure-Methode<sup>1)</sup> die entsprechenden Aminosäuren in ausgezeichnete Ausbeute zurückgewonnen werden.

Die *N*-BMF-Aminosäuren haben sich als vielseitig verwendbare Acylierungskomponenten erwiesen. Die aus ihnen mit Thionylchlorid herstellbaren Säurechloride sind z. B. gut verwendbar. *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester konnte aus BMF-Glycylchlorid und Glycin-äthylester mit einer Ausbeute von 65% hergestellt werden. (Die *N*-Carbobenzyloxy-aminosäuren geben bekanntlich mit Thionylchlorid Leuchssche Anhydride.) Die *N*-BMF-Aminosäurehalogenide können auch zur Acylierung von Aminosäure-Anionen verwendet werden. So liefert z. B. *N*-BMF-Glycylchlorid in wässrigem Medium mit Glycin bei Gegenwart von Magnesiumoxyd *N*-BMF-Glycyl-glycin.

Bei den *N*-BMF-Aminosäuren läßt sich auch die Methode der gemischten Anhydride<sup>8)</sup> anwenden. Aus *N*-BMF-Glycin kann mit Glycin-äthylester mittels Isovalerylchlorids und Triäthylamins *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester hergestellt werden. Entsprechend liefert die „Phosphoaza“-Methode von St. Goldschmidt und H. Lautenschlager<sup>9)</sup> aus Glycin-äthylester mit Phosphortrichlorid und *N*-BMF-Glycin ebenfalls den *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester. Auch die Methode mit *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid<sup>10)</sup> kann verwendet werden: sie liefert den *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester in einer Ausbeute von 53% der Theorie. Mit dieser Methode wurden noch die folgenden geschützten Dipeptide hergestellt: *N*-BMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester (Ausb. 73%), *N*-BMF-L-Alanyl-glycin-äthylester, *N*-BMF-Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester (Ausb. 50% d. Th.).

Der Abbau der *N*-BMF-Peptide bzw. Aminosäuren erfolgt ähnlich wie derjenige der *N*-PhMF-Peptide<sup>1)</sup>. Die Oxydation soll bei 0° oder bei noch niedrigerer Temperatur in Dioxan oder Dioxan-Tetrahydrofuran durchgeführt werden. Es ist vorteilhaft, bei der Oxydation ein wenig Wasser zum Reaktionsgemisch zu geben, da in völlig wasserfreiem Medium auch eine Spaltung der Peptidbindungen bemerkbar ist, wie die papierchromatographische Untersuchung zeigt.

<sup>7)</sup> H. Bretschneider u. H. Haas, *Mh. Chem.* **81**, 939 [1950].

<sup>8)</sup> Th. Wieland u. H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 [1951]; J. R. Vaughan u. R. L. Osato, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5553 [1951]; R. A. Boissonnas, *Helv. chim. Acta* **34**, 874 [1951]. <sup>9)</sup> *Liebigs Ann. Chem.* **560**, 68 [1953].

<sup>10)</sup> J. C. Sheehan u. G. P. Hess, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1067 [1955]; H. G. Khourana, *Chem. and Ind.* **1955**, 1087.

Bei der Oxydation der *N*-BMF-Peptide stellte sich heraus, daß schon im Laufe der Oxydation Kohlendioxyd abgespalten wird, wahrscheinlich weil die primären Oxydationsprodukte sich schon in der Gegenwart von Wasserspuren zersetzen. Bei der Oxydation von *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester in Benzol-Lösung mit Benzopersäure konnte z. B. schon bei 0° mit einem trockenen Luftstrom ungefähr 0.6 Mol. CO<sub>2</sub> pro Mol. Peptidester ausgetrieben werden. Die Kohlendioxyd-Abspaltung wurde auch dadurch bewiesen, daß aus dem auf -20° abgekühlten Reaktionsgemisch das mit guter Ausbeute auskristallisierende und aus Alkohol ohne Zersetzung umkristallisierbare benzylsulfonsaure Salz des Glycyl-glycin-äthylesters gewonnen werden konnte.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Oxydation geschah in ähnlicher Weise wie bei den PhMF-Abkömmlingen. Bei dem Abbau von *N*-BMF-Peptidestern muß die Estergruppe vor dem Auftragen auf die Säule in gewohnter Weise verseift werden.

Die *N*-BMF-Gruppe scheint im sauren Medium ziemlich stabil zu sein; z. B. verändert sich *N*-BMF-Glycin, 1 Stde. bei Zimmertemperatur in essigsaurem Bromwasserstoff stehengelassen, nicht wesentlich. *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester gab, mit essigsaurer-wäßriger Salzsäure verseift, *N*-BMF-Glycyl-glycin. Die *N*-BMF-Gruppe ist in stark alkalischer Lösung nicht stabil; so führt die alkalische Verseifung von *N*-BMF-Peptidestern nicht zu *N*-BMF-Peptiden.

Da das Arbeiten mit BMF-Chlorid bei empfindlichen Personen Augenirritationen und allergische Reaktionen verursacht, untersuchten wir die Verwendung von Butylmercapto-formyl(BuMF)-chlorid<sup>11)</sup>, welches auch bei gewöhnlichem Druck ohne Zersetzung destillierbar ist. Dieses ist zur Acylierung von Aminosäuren und Peptiden ebenso verwendbar wie BMF-Chlorid. Die BuMF-Abkömmlinge sind viel weniger löslich wie die MMF- oder ÄMF-Abkömmlinge und aus den Acylierungsgemischen leicht isolierbar. DL-Alanin, DL-Phenylalanin, DL-Serin und DL-Glutaminsäure wurden zu den entsprechenden *N*-BuMF-Derivaten acyliert. Aus ihnen konnten die entsprechenden geschützten Dipeptidester und Dipeptide hergestellt werden. So erhielten wir z. B. aus *N*-BuMF-DL-Phenylalanin und *N*-BuMF-DL-Alanin mit der Methode der gemischten Anhydride<sup>8)</sup> *N*-BuMF-DL-Phenylalanyl-glycin-äthylester, *N*-BuMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester und *N*-BuMF-DL-Alanyl-glycin.

Aus diesen Verbindungen lassen sich mit Hilfe unserer Persäure-Methode die entsprechenden Aminosäuren und Peptide in glatter Reaktion gewinnen.

Wir glauben, daß die BMF- und besonders die BuMF-Aminosäure- und Peptid-Abkömmlinge die bisherigen Methoden der Peptidsynthese günstig ergänzen können, besonders im Hinblick auf die Synthese polyfunktioneller Peptid-Abkömmlinge. Hauptsächlich scheint bei der Synthese der Peptide des Ornithins, Lysins und Arginins ihre Kombination mit den bekannten Schutzgruppen neue Möglichkeiten zu gewährleisten, z. B. mit der Carbobenzoxy-Gruppe, welche mit essigsaurer Bromwasserstoffsäure leicht abspaltbar ist.

Unsere Untersuchungen werden in dieser Richtung fortgesetzt.

Wir danken herzlich Frau Dr. É. Fodor-Varga vom Institut für Organ. Chemie der Universität Szeged und Fr. Dr. L. Szabó von unserer mikroanalytischen Abteilung für die Anfertigung der Analysen.

<sup>11)</sup> R. Riemschneider u. O. Lorenz, Mh. Chem. 84, 518 [1953].

## Beschreibung der Versuche

1. *N*-MMF-Glycin-äthylester: Der aus 10.5 g Glycin-äthylester-hydrochlorid mit Diäthylamin in Freiheit gesetzte Glycin-äthylester (7.7 g) wird mit der Lösung von 3.3 ccm MMF-Chlorid in 60 ccm trockenem Chloroform unter Eiskühlung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht im Eisschrank stehengelassen, mit Wasser und 2*n* HCl gewaschen und i. Vak. eingedampft. Rückstand 5.88 g Kristalle. Mit 5 ccm Petroläther abgesaugt, 4.73 g (72% d.Th.), Schmp. 55–56°.

$C_6H_{11}O_3NS$  (177.1) Ber. N 7.90 S 18.0 Gef. N 7.85 S 18.6

2. *N*-MMF-Glycin. a) Aus *N*-MMF-Glycin-äthylester: 11.2 g *N*-MMF-Glycin-äthylester werden mit 45 ccm Essigsäure und 45 ccm konz. Salzsäure 15 Min. gekocht, die Lösung i. Vak. eingedampft, der krist. Rückstand mit Äther-Petroläther (1:1) abgesaugt. Ausb. 9.03 g (95% d.Th.), Schmp. 117–118.5°. Aus Essigester 4.37 g, Schmp. 119–119.5°.

$C_4H_7O_3NS$  (149.1) Ber. C 32.1 H 4.75 N 9.40 S 21.5  
Gef. C 32.1 H 4.58 N 9.37 S 21.3

b) Aus Glycin: Zu der Lösung von 1.5 g Glycin in 20 ccm Wasser gibt man 1.06 g Natriumcarbonat und unter Rühren und Eiskühlung in 75 Min. die Lösung von 2.3 g MMF-Chlorid in 20 ccm absol. Dioxan und 1.06 g Natriumcarbonat, rührt 1.5 Stdn. bei Zimmertemperatur und schüttelt mit Essigester aus. Der Extrakt wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert; Ausb. 0.43 g (16.5% d.Th.), Schmp. 117–119°, der Misch-Schmp. mit a) war ohne Depression.

3. *N*-MMF-*threo*- $\beta$ -DL-Phenylserin-äthylester: Der Ansatz von 1.74 g *threo*- $\beta$ -DL-Phenylserin-äthylester in 20 ccm trockenem Chloroform und 0.36 ccm MMF-Chlorid wird, wie unter 1. beschrieben, aufgearbeitet. 0.65 g Kristalle, die, mit Äther abgesaugt, 0.49 g gaben, welche nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 123–125° schmelzen.

$C_{13}H_{17}O_4NS$  (283.1) Ber. S 11.30 Gef. S 11.59

4. *N*-MMF-*threo*- $\beta$ -DL-Phenylserin: Die Lösung von 1.81 g *threo*- $\beta$ -DL-Phenylserin in 30 ccm Wasser versetzt man mit 0.6 g Magnesiumoxyd und im Laufe von 1 Stde. mit der Lösung von 0.88 ccm MMF-Chlorid in 10 ccm Dioxan. Man rührt 45 Min. bei Zimmertemperatur, säuert mit 6 ccm 5*n* HCl an, dampft i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in 15 ccm Wasser auf und schüttelt mit Essigester aus. Die Essigester-Extrakte werden i. Vak. eingedampft. Ausb. 1.41 g, aus Äther 0.5 g, Schmp. 128–131°.

5. Abbau von *N*-MMF-Glycin: Die Lösung von 0.74 g *N*-MMF-Glycin in 15 ccm Eisessig wird bei 0° mit 1.7 g Benzopersäure, gelöst in 55 ccm Benzol, versetzt und 1 Stde. stehengelassen. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 20 ccm Wasser 30 Min. bei 50° gehalten, mit Äther ausgeschüttelt, die wäBr. Phase durch eine Amberlite IR4B-Ionenaustauscherkolonne (aus 3 g, vorher mit Ammoniak und Wasser gewaschen) während 3 Stdn. laufen gelassen und mit Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Lösungen werden i. Vak. eingedampft, der krist. Rückstand (0.29 g) mit absol. Alkohol abgesaugt; Ausb. 0.22 g (60% d.Th.); Schmp. 232° (Zers.).

6. *N*-ÄMF-Glycin-äthylester: 20.6 g Glycin-äthylester in 140 ccm Chloroform werden unter Eiskühlung in 10 Min. mit der Lösung von 12.35 g ÄMF-Chlorid in 60 ccm Chloroform versetzt; die Mischung wird, wie unter 1. beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 16.8 g eines Öls (82% d.Th.).

$C_8H_{15}O_3NS$  (205.1) Ber. N 7.35 Gef. N 7.25

7. *N*-ÄMF-Glycin. a) Analog 2a) aus 16.8 g ÄMF-Glycin-äthylester, 70 ccm Eisessig und 70 ccm konz. Salzsäure. Der Rückstand ergibt, aus 45 ccm Chloroform kristallisiert, 9.1 g (56% d.Th.) vom Schmp. 80–81° (Zers.).

$C_6H_9O_3NS$  (163.1) Ber. C 36.82 H 5.56 N 8.57 S 19.66  
Gef. C 36.44 H 5.49 N 8.61 S 19.33

b) Analog 2b) aus 0.75 g Glycin, 0.53 g Natriumcarbonat, 1.24 g ÄMF-Chlorid in 10 ccm absol. Dioxan und 0.53 g Natriumcarbonat. Rückstand 1.07 g Öl, aus Chloroform 0.52 g, Schmp. 80–82°, Ausb. 32% d.Theorie.

8. *N*-ÄMF-DL-Alanin: Analog 2b) aus 0.89 g DL-Alanin, 1.24 g ÄMF-Chlorid in 10 ccm Dioxan und 1.58 g Natriumcarbonat. Der krist. Rückstand wird mit Chloroform abgesaugt: 0.64 g (36% d.Th.), Schmp. 159–160°.

$C_6H_{11}O_3NS$  (177.1) Ber. C 40.60 H 6.23 N 7.90 Gef. C 40.16 H 6.19 N 7.82

9. BMF-Chlorid: 30 ccm flüssiges Phosgen werden bei  $-20^\circ$  mit 40.8 g Benzylmercaptan und 0.3 g Aluminiumchlorid versetzt. Die Mischung beginnt bei  $-10^\circ$  unter HCl-Entwicklung zu reagieren. Die Reaktion spielt sich in einigen Stunden zwischen  $-5$  und  $+5^\circ$  ab. Über Nacht wird das Gemisch bei  $5^\circ$  stehengelassen und bei 0.001 Torr fraktioniert. Nach einem kleinen Vorlauf wird bei  $80^\circ$  Badtemperatur das BMF-Chlorid abdestilliert: Sdp.<sub>0.001</sub>  $65-70^\circ$ , Erstarrungspunkt  $+12^\circ$ , Ausb. 27 g. (Bei höherer Temperatur destilliert, zersetzt sich das Rohprodukt<sup>7</sup>). Dies kann vermieden werden, wenn man das Reaktionsgemisch vor der Destillation in Benzol löst und das Aluminiumchlorid mit verdünnter Lauge auswäscht.)

10. *N*-BMF-Glycin: Zu einer Lösung von 6 g Glycin und 16.8 g Natriumhydrogencarbonat in 120 ccm Wasser gibt man tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung in 1 Stde. die Lösung von 11 ccm BMF-Chlorid in 80 ccm absol. Dioxan, rührt weitere  $\frac{3}{4}$  Stdn. bei Zimmertemperatur und säuert mit 40 ccm 5*N* HCl an. Das ausgeschiedene Öl kristallisiert erst nach längerem Stehenlassen. 9.72 g, Schmp. 153–153.5°. Aus der eingengengten Mutterlauge scheiden sich noch weitere 2.97 g aus. Schmp. 148–150°. Ausb. 70.5% d.Theorie.

$C_{10}H_{11}O_3NS$  (225.1) Ber. C 53.3 H 4.94 N 6.23 Gef. C 52.9 H 4.97 N 6.26

11. *N*-BMF-DL-Alanin: Die Lösung von 1.78 g DL-Alanin in 30 ccm Wasser wird mit 1.2 g Magnesiumoxyd und unter Rühren und Eiskühlung mit der Lösung von 2.9 ccm BMF-Chlorid und 20 ccm Dioxan während  $\frac{1}{2}$  Stde. versetzt.  $1\frac{1}{2}$  Stdn. wird bei Zimmertemperatur nachgerührt und analog 10. aufgearbeitet. Ausb. 3.75 g, (78.5% d.Th.); Schmp. 176–178°.

$C_{11}H_{13}O_3NS$  (239.1) Ber. C 55.20 H 5.52 N 5.86 Gef. C 55.30 H 5.46 N 5.89

12. *N*-BMF-L-Alanin: 0.84 g L-Alanin werden ähnlich wie bei 11. mit 1.6 ccm BMF-Chlorid acyliert. Rohprodukt 2.13 g, aus Äther 1.25 g. Schmp. 126–127°;  $[\alpha]_D: -20^\circ$  ( $c = 1$ , in absol. Alkohol).

$C_{11}H_{13}O_3NS$  (239.1) Ber. N 5.86 Gef. N 5.79

13. *N*-BMF-DL-Serin: 6.3 g DL-Serin werden ähnlich wie bei 11. mit 9.6 ccm BMF-Chlorid acyliert. Rohprodukt 14 g, aus Äther-Petroläther 12.7 g (82% d.Th.), Schmp. 146–147°.

$C_{11}H_{13}O_4NS$  (255.1) Ber. N 5.49 Gef. N 5.20

14. *N*-BMF-DL-Phenylalanin: Analog aus 1.65 g DL-Phenylalanin, 0.55 g Natriumcarbonat, 1.6 ccm BMF-Chlorid in 15 ccm Dioxan und 0.11 g Natriumcarbonat. 2.57 g (82% d. Th.), Schmp. 104–106°.

$C_{17}H_{16}O_3NS$  (314.2) Ber. C 64.70 H 5.45 N 4.50 S 10.20

Gef. C 64.49 H 5.34 N 4.50 S 10.40

15. *N*-BMF-L-Glutaminsäure: 2.94 g L-Glutaminsäure werden ähnlich wie bei 14. mit 3.73 g BMF-Chlorid acyliert, das krist. Rohprodukt wird mit Äther-Petroläther (1:1) abgesaugt. Ausb. 3.1 g (52.5% d. Th.), Schmp. 117–120°,  $[\alpha]_D: -14^\circ$  ( $c = 1$ , in Dioxan).

$C_{13}H_{15}O_5NS$  (297.1) Ber. S 10.8 Gef. S 11.0

16. *N*-BMF-Glycylchlorid: 0.5 g *N*-BMF-Glycin werden in 2 ccm Thionylchlorid gelöst, 10 Min. bei  $60^\circ$  gehalten, danach i. Vak. eingedampft. Rückstand 0.49 g eines Öls, welches allmählich kristallisiert.

17. *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester: a) Die Lösung von 0.97 g *N*-BMF-Glycylchlorid in 10 ccm Chloroform wird unter Eiskühlung mit der Lösung von 0.87 g Glycin-äthylester in 10 ccm Chloroform versetzt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, mit 2*N* HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Rückstand 1.15 g, aus Alkohol 0.68 g, Schmp. 116–117°. Aus Alkohol umkristallisiert, 0.54 g (44% d. Th.), Schmp. 117–119.5°.

b) 1.68 g *N*-BMF-Glycin werden in 15 ccm absol. Toluol suspendiert, mit 0.76 g Triäthylamin und 0.77 g Isovalerylchlorid unter Eiskühlung versetzt und 2 Stdn. bei 0° stehengelassen. Das Gemisch wird mit 1.55 g Glycin-äthylester in 5 ccm Toluol versetzt, 1/2 Stde. bei 0° gerührt und über Nacht bei 8° gehalten. Die mit Chloroform verdünnte Lösung wird mit Wasser, *n* HCl und 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wird mit Alkohol abgesaugt: 0.83 g (36% d. Th.), Schmp. 118–119°.

c) 1.13 g *N*-BMF-Glycin werden in 30 ccm trockenem Chloroform suspendiert, mit 0.52 g Glycin-äthylester und unter Rühren und Eiskühlung mit 1.13 g *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid<sup>12)</sup> versetzt. Nach 2–3 Stdn. beginnt sich ein Niederschlag zu bilden, welcher nach 4stdg. Rühren abgesaugt wird. 1 g, Schmp. 228–230° (*N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff). Die Mutterlauge wird mit *n* HCl und Wasser ausgewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Rückstand 1.52 g, aus Alkohol 0.82 g (53% d. Th.), Schmp. 118–120°.

d) 1.13 g *N*-BMF-Glycin werden in 10 ccm Toluol suspendiert und unter Eiskühlung mit 0.7 ccm Triäthylamin und 0.48 ccm Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Die entstandene klare Lösung wird 1 Stde. bei 0° stehengelassen, danach mit 0.7 g Glycin-äthylester-hydrochlorid und 0.7 ccm Triäthylamin in 10 ccm Chloroform versetzt. Die Lösung wird 1 Tag im Eisschrank stehengelassen, danach mit 3-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgewaschen. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Essigester kristallisiert. 0.47 g, Schmp. 107–109°. Aus Alkohol 0.28 g, Schmp. und Misch-Schmp. 115–117°.

e) Die Lösung von 1.65 g Glycin-äthylester in 6 ccm trockenem Chloroform wird mit 0.28 ccm Phosphortrichlorid in 2 ccm Toluol unter Rühren versetzt, 1/2 Stde. bei 0° stehengelassen, das ausgeschiedene Glycin-äthylester-hydrochlorid abgesaugt, zur Mutterlauge 1.45 g *N*-BMF-Glycin gegeben und 3 Stdn. bei 130° gekocht. Von der ausgeschiedenen Metaphosphorsäure wird die Lösung abgegossen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (2.35 g) wird mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. 1.26 g, Schmp. 106–108°. Aus Alkohol 0.93 g, Schmp. 112–113°.

f) 14.7 g Glycyl-glycin-äthylester-hydrochlorid, in 150 ccm Chloroform suspendiert, werden mit 12 ccm BMF-Chlorid und während 1/2 Stde. tropfenweise mit 20 ccm Triäthylamin versetzt. Über Nacht wird die Mischung im Eisschrank stehengelassen, mit 100 ccm Chloroform verdünnt, mit 2 *n* HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft: 20.5 g, aus Alkohol 16.13 g (69.5% d. Th.), Schmp. 117–118°.

$C_{14}H_{18}O_4N_2S$  (310.1) Ber. C 54.18 H 5.84 N 9.03 Gef. C 54.43 H 5.93 N 8.96

18. *N*-BMF-Glycyl-glycin. a) Die Lösung von 1.05 g *N*-BMF-Glycylchlorid in 15 ccm Dioxan wird mit der Lösung von 0.32 g Glycin in 10 ccm Wasser unter gleichzeitiger Zugabe von 0.26 g Magnesiumoxyd unter Rühren und Eiskühlung versetzt, 1 Stde. bei Zimmertemperatur weiter gerührt und mit 5 *n* HCl angesäuert. Es scheiden sich 0.53 g Kristalle aus, Schmp. 157–168°, aus Alkohol Schmp. 175–178°.

b) Die Lösung von 1.87 g Glycyl-glycin-hydrochlorid-monohydrat<sup>13)</sup> in 15 ccm Wasser wird mit 1.2 g Magnesiumoxyd und unter Rühren und Eiskühlung in 30 Min. mit einer Lösung von 1.6 ccm BMF-Chlorid in 10 ccm absol. Dioxan versetzt. Man rührt noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur, säuert mit konz. HCl unter Eiskühlung an und läßt über Nacht im Eisschrank stehen. Es scheiden sich 2.25 g (80% d. Th.) aus; Schmp. 176–177°.

c) 5 g *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester werden in der Mischung von 10 ccm Eisessig und 8 ccm konz. HCl 20 Min. bei 100–110° gehalten. Nach dem Abkühlen wird in 30 ccm Wasser gegossen. Es scheiden sich 3.27 g aus, aus absol. Alkohol Schmp. 175 bis 176°.

$C_{12}H_{14}O_4N_2S$  (282.1) Ber. C 51.00 H 5.02 N 9.94 S 11.35  
Gef. C 50.75 H 5.16 N 9.99 S 11.10

<sup>12)</sup> E. Schmidt, F. Hitzler u. E. Lahde, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1938 [1938].

<sup>13)</sup> H. F. Schott, J. B. Larkin, L. B. Rockland u. M. S. Dunn, J. org. Chemistry 12, 490 [1947].

19. *N*-BMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester: Analog 17c) aus 1.8 g *N*-BMF-DL-Alanin, 0.78 g Glycin-äthylester und 1.7 g *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid. Rohprodukt 2.57 g, aus Essigester 1.77 g (73% d. Th.), Schmp. 118–119°. Aus absol. Alkohol Schmp. 120–121°.

$C_{13}H_{20}O_4N_2S$  (324.2) Ber. C 55.50 H 6.24 N 8.64 S 9.85  
Gef. C 55.46 H 6.15 N 8.55 S 9.79

20. *N*-BMF-L-Alanyl-glycin-äthylester: Analog 17c) aus 0.71 g *N*-BMF-L-Alanin, 0.31 g Glycin-äthylester und 0.65 g *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid. Rückstand 0.85 g Kristalle. Mit Äther abgesaugt, 0.35 g, Schmp. 101–103°. Aus absol. Alkohol-Äther Schmp. 105–106°.

21. *N*-BMF-Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester: 0.97 g DL-Phenylalanin-äthylester werden in 25 ccm Chloroform mit 1.13 g *N*-BMF-Glycin und 1.13 g *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid 3 Stdn. unter Eiskühlung gerührt. Aufarbeitung analog 17c). Der krist. Rückstand wird aus absol. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1 g (50% d. Th.), Schmp. 108–109°.

$C_{21}H_{24}O_4N_2S$  (400.2) Ber. C 62.97 H 6.05 N 7.00 Gef. C 63.39 H 6.01 N 7.05

## 22. Abbau von *N*-BMF-Glycyl-glycin

a) In Gegenwart von Wasser: Die Lösung von 1.7 g *N*-BMF-Glycyl-glycin in 30 ccm Dioxan und 0.5 ccm Wasser wird unter Eiskühlung mit 2.08 g Benzopersäure in 36 ccm Benzol und 10 ccm Essigsäure versetzt,  $3\frac{1}{2}$  Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen und i. Vak. eingedampft. Zum Rückstand gibt man 20 ccm Wasser, schüttelt mit Äther aus, gießt auf eine Dowex-50-Säule (aus 6 g, mit *n* HCl und Wasser gewaschen) und wäscht mit Wasser. Die Säule wird mit 40 ccm 2-proz. Ammoniak eluiert, mit Wasser nachgewaschen und das Eluat i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.51 g (64% d. Th.), Schmp. 220–222° (Zers.),  $R_F$  0.45 in Phenol-Wasser<sup>14</sup>). Rein gelber Fleck mit Ninhydrin entwickelt (kein Glycin), hat Salzgeschmack. Die Benzoylierung nach Schotten-Baumann liefert Benzoyl-glycyl-glycin in 75-proz. Ausbeute.

b) In wasserfreiem Medium: 1.7 g *N*-BMF-Glycyl-glycin werden analog 22a) oxydiert, aber ohne Zusatz von Wasser. Ausb. nach Umkrist. aus Methanol 0.42 g (53% d. Th.), Schmp. 220–221° (Zers.),  $R_F$  0.43 in Phenol-Wasser<sup>14</sup>); der Stoff gibt mit Ninhydrin einen violetten Fleck (Gegenwart von Glycin) und schmeckt süß.

23. Oxydationsprodukt von *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester: Die Lösung von 3.1 g *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran und 50 ccm absol. Dioxan wird bei –10° innerhalb von 1 Stde. mit 2.85 g Benzopersäure in 59 ccm Benzol versetzt, 1 Stde. bei 6° gerührt und bei –5° stehengelassen. Am nächsten Tag hält man  $\frac{3}{4}$  Stdn. bei –20°, saugt ab und wäscht mit kaltem Dioxan. Ausb. 1.95 g benzylsulfonsaures Salz des Glycyl-glycin-äthylesters, Schmp. 163–165°.

$C_6H_{12}O_3N_2 \cdot C_7H_9O_3S$  (332.2) Ber. C 47.00 H 6.10 N 8.45 Gef. C 47.36 H 6.18 N 8.45

24. Oxydationsprodukt von *N*-BMF-Glycyl-glycin: 1.41 g *N*-BMF-Glycyl-glycin, in 20 ccm peroxydfreiem absol. Tetrahydrofuran und 5 ccm Eisessig suspendiert, werden unter Eiskühlung mit 2.75 g Benzopersäure in 40 ccm Benzol versetzt und 2 Tage bei 0° gehalten. Es werden 2.6 Atome Sauerstoff verbraucht. 1 Stde. wird bei –15° gehalten, abgesaugt und mit absol. Benzol gewaschen. Aus absol. Alkohol umkristallisiert, 1.15 g benzylsulfonsaures Salz des Glycyl-glycins; Schmp. 192–193° (Ausb. 76% d. Th.).

$C_4H_8O_3N_2 \cdot C_7H_9O_3S$  (304.2) Ber. C 43.50 H 5.32 N 9.22 S 10.50  
Gef. C 43.68 H 5.46 N 9.18 S 10.37

25. Bestimmung des gebildeten Kohlendioxyds bei der Oxydation von *N*-BMF-Glycin-äthylester: Die Lösung von 1.55 g *N*-BMF-Glycin-äthylester in 15 ccm absol. Dioxan wird mit 1.38 g Benzopersäure in 26 ccm Benzol unter Eiskühlung im Stickstoffstrom versetzt, 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen und das

<sup>14</sup>) H. Brockmann u. H. Musso, Naturwissenschaften 38, 11 [1951].

inzwischen gebildete Kohlendioxyd mit Stickstoff durch eine auf  $-20^{\circ}$  gekühlte Falle mit Natronkalkröhre getrieben. Gewichtszunahme des letzteren: 0.13 g (60% d. Th.). Bei einem Blindversuch war keine Gewichtszunahme bemerkbar.

26. Abbau von *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester (in Gegenwart von Wasser): 0.93 g *N*-BMF-Glycyl-glycin-äthylester werden in 20 ccm Dioxan und 0.5 ccm Wasser unter Eiskühlung mit 1.02 g Benzopersäure in 21 ccm Benzol versetzt und 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man dampft i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in 15 ccm Wasser auf, schüttelt mit Äther aus, gibt zur wäßrigen Phase bei  $0^{\circ}$  6 ccm *n* NaOH zu, läßt 1 Stde. bei dieser Temperatur stehen und arbeitet analog 22. auf. Ausb. 0.18 g (45% d. Th.),  $R_F$  0.45 in Phenol-Wasser<sup>14</sup>). Mit Ninhydrin rein gelber Fleck (kein Glycin), hat Salzgeschmack.

$C_4H_8O_3N_2$  (132.1) Ber. C 36.30 H 6.10 N 21.20 Gef. C 35.67 H 5.89 N 20.37

27. Abbau von *N*-BMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester: 0.97 g *N*-BMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester werden wie bei 26. abgebaut. Ausb. 0.26 g (59% d. Th.), Schmp. 234–235° (Zers.),  $R_F$  0.5 in Phenol-Wasser<sup>15</sup>), mit Ninhydrin rein gelber Fleck.

28. Abbau von *N*-BMF-Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester: 0.6 g *N*-BMF-Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester werden analog 26. abgebaut. Ausb. 0.23 g (70% d. Th.), Schmp. 260–265° (Zers.),  $R_F$  0.46 in Butanol-Essigsäure-Wasser<sup>16</sup>) (mit Ninhydrin entwickelt).

$C_{11}H_{14}O_3N_2$  (222.1) Ber. C 59.35 H 6.36 N 12.6 Gef. C 59.89 H 6.51 N 12.3

29. Abbau von *N*-BMF-L-Alanyl-glycin-äthylester: 0.18 g *N*-BMF-L-Alanyl-glycin-äthylester werden analog 26. abgebaut. Ausb. 0.03 g (38% d. Th.), Schmp. 225–230°. Geschmacklose Substanz.  $R_F$  0.20 in Butanol-Essigsäure-Wasser (4:1:5)<sup>17</sup>).  $[\alpha]_D^{+46}$  ( $c = 1$ , in Wasser).

30. BuMF-Chlorid: 30 ccm flüssiges Phosgen werden bei  $-15^{\circ}$  mit 26 ccm Butylmercaptan und 0.2 g sublimiertem Aluminiumchlorid versetzt. Bei  $-10^{\circ}$  beginnt eine schwache Chlorwasserstoff-Entwicklung. Die Reaktion spielt sich zwischen  $-10$  und  $-5^{\circ}$  in 2 bis 3 Stdn. ab. Über Nacht wird das Reaktionsgemisch, zweckmäßig bei  $0^{\circ}$ , stehengelassen und ungefähr bei 40 Torr fraktioniert. Bei  $63$ – $66^{\circ}$  destillieren 30–38 g BuMF-Chlorid<sup>11</sup>) über.

31. *N*-BuMF-DL-Alanin: Die Lösung von 0.89 g DL-Alanin in 20 ccm Wasser wird mit 0.93 g Natriumcarbonat und unter Rühren und Eiskühlung während 1 Stde. mit der Lösung von 1.53 g BuMF-Chlorid und 15 ccm absol. Dioxan und 0.95 g Natriumcarbonat versetzt. Man wäscht mit Äther aus, säuert mit Salzsäure an und saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab. 1.4 g (68% d. Th.), Schmp. 154–155°. Aus Essigester Schmp. 158°.

$C_8H_{15}O_3NS$  (205.1) Ber. C 46.80 H 7.40 N 6.84 S 15.60

Gef. C 46.91 H 7.69 N 7.02 S 15.61

32. *N*-BuMF-DL-Phenylalanin: 1.65 g DL-Phenylalanin werden analog 31. acyliert, das Reaktionsgemisch wird mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Rückstand 2.55 g, aus Äther-Petroläther (1:3) 2.07 g (73.5% d. Th.), Schmp. 105–107°.

$C_{14}H_{18}O_3NS$  (280.2) Ber. C 60.00 H 6.45 N 4.98 Gef. C 59.95 H 6.71 N 5.12

33. *N*-BuMF-DL-Serin: Analog 32. aus 1.05 g DL-Serin und 1.53 g BuMF-Chlorid. Rohprodukt 1.8 g eines Öles, aus Äther-Petroläther 1.21 g (55% d. Th.), Schmp. 56–58°.

$C_8H_{15}O_4NS$  (221.1) Ber. C 43.40 H 6.95 N 6.32 Gef. C 43.29 H 6.92 N 6.24

34. *N*-BuMF-DL-Glutaminsäure: Analog 32. aus 1.84 g DL-Glutaminsäurehydrochlorid und 1.53 g BuMF-Chlorid. Rohprodukt 2.44 g eines Öles, aus Äther-Petroläther 1.18 g, Schmp. 99–100°.

$C_{10}H_{17}O_5NS$  (263.1) Ber. N 5.32 Gef. N 5.47

<sup>14</sup>) F. Turba, Chromatographische Methoden in der Protein-Chemie, S. 220 (Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1954).

<sup>15</sup>) A. H. Cook u. A. L. Levy, J. chem. Soc. [London] 1950, 646. <sup>17</sup>) l. c.<sup>16</sup>), S. 651.

35. *N*-BuMF-DL-Phenylalanyl-glycin-äthylester: 5.6 g *N*-BuMF-DL-Phenylalanin werden in 60 ccm absol. Toluol bei 0° mit 2.8 ccm Triäthylamin und 2.4 ccm Isovalerylchlorid versetzt, 1½ Stdn. bei dieser Temperatur gerührt und die Lösung von 2.8 g Glycin-äthylester-hydrochlorid in 60 ccm Chloroform und 2.8 ccm Triäthylamin dazugegeben. 1½ Stdn. wird nachgerührt und, wie unter 17b) beschrieben, aufgearbeitet. 6.15 g Kristalle. Mit Äther abgesaugt, 5.12 g (70% d. Th.), Schmp. 104–105°.

$C_{18}H_{26}O_4N_2S$  (367.2) Ber. C 59.00 H 7.17 N 7.62 Gef. C 58.60 H 7.20 N 7.76

36. *N*-BuMF-DL-Alanyl-glycin-äthylester: Analog 35. aus 1.02 g *N*-BuMF-DL-Alanin und 0.7 g Glycin-äthylester-hydrochlorid. Rohprodukt 1.08 g (74.5% d. Th.), Schmp. 104–105°. Aus Essigester Schmp. 110–111°.

$C_{12}H_{22}O_4N_2S$  (290.2) Ber. C 49.62 H 7.59 N 9.65 S 11.03  
Gef. C 49.38 H 7.60 N 9.64 S 11.03

37. *N*-BuMF-DL-Alanyl-glycin: Die Lösung von 1.02 g *N*-BuMF-DL-Alanin in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran rührt man bei 0° 2 Stdn. mit 0.7 ccm Triäthylamin und 0.6 ccm Isovalerylchlorid, gibt 0.38 g Glycin und 0.7 ccm Triäthylamin in 5 ccm Wasser dazu, rührt ¼ Stde. bei 0° weiter, läßt 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen, gibt 20 ccm Wasser zu, wäscht mit Essigester aus und säuert an. Die über Nacht im Eisschrank ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt: 0.43 g (33% d. Th.), Schmp. 158–159°. Aus Essigester Schmp. 160–163°.

$C_{10}H_{13}O_4N_2S$  (262.2) Ber. C 45.77 H 6.94 N 10.68 S 12.20  
Gef. C 45.60 H 7.24 N 10.77 S 12.25

38. Abbau von *N*-BuMF-DL-Alanin: Analog 5. aus 2.05 g *N*-BuMF-DL-Alanin in 40 ccm Eisessig und 0.5 ccm Wasser mit 3.85 g Benzopersäure in 158 ccm Benzol. Rohprodukt 0.82 g Kristalle. Mit Alkohol abgesaugt, 0.69 g (78% d. Th.), Schmp. 264–270° (Zers.). Aus Wasser-Methanol Schmp. 295° (Zers.),  $R_F$  0.57 in Phenol-Wasser.

$C_3H_7O_2N$  (89.1) Ber. C 40.40 H 7.86 N 15.71 Gef. C 40.52 H 8.11 N 15.43

39. Abbau von *N*-BuMF-DL-Phenylalanyl-glycin-äthylester: Analog 26. aus 1.84 g *N*-BuMF-DL-Phenylalanyl-glycin-äthylester in 30 ccm Eisessig und 0.3 ccm Wasser mit 2.06 g Benzopersäure in 0.43 ccm Benzol. 0.72 g Kristalle. Aus Alkohol 0.52 g (47% d. Th.), Schmp. 272–274° (Zers.),  $R_F$  0.30 in Butanol-Essigsäure-Wasser (4:1:5)<sup>17)</sup>.

$C_{11}H_{14}O_3N_2$  (222.1) Ber. N 12.63 Gef. N 12.61

## 326. Richard Meier und Franz Böhler: Reduktion aromatischer Nitroverbindungen mit Silicium

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 27. Juni 1956)

Aromatische Nitroverbindungen werden von Silicium in alkalischer Lösung zu Azo-, Azoxy- und Hydrazoverbindungen reduziert. Amine bilden sich in größerem Ausmaß nur bei *o*-Nitro-phenol und *o*-Nitro-benzoesäure.

Über die Verwendung von elementarem Silicium zur Reduktion organischer Verbindungen ist nur wenig bekannt. A. Rollet und H. Gantz<sup>1)</sup> teilen 1938 mit, daß es Indigo verküpt, aber auf organische Nitroverbindungen in alka-

<sup>1)</sup> Mh. Chem. 72, 63 [1938].