

Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit Essigester gefällt. Das Umfällen wurde wiederholt. Zur Analyse wurde i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.38 g (59 % d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +78.2° (3 Min.) → +63.1° (3 Stdn., Endwert; in Wasser, $c = 1.25$).

$C_{12}H_{23}NO_{10} \cdot HCl$ (377.8) Ber. C 38.15 H 6.40 N 3.70 Gef. C 37.98 H 6.58 N 3.49

Papierchromatographie: $R_{Glucosamin} \cdot HCl = 0.65 \pm 0.02$

1-Methyl-naphthol-(2): Der Rückstand der Ätherlösung wurde aus Wasser umkristallisiert: 0.15 g (67 % d. Th.), Schmp. 110°. Zur Analyse wurde bei 10^{-3} Torr sublimiert.

$C_{11}H_{10}O$ (158.2) Ber. C 83.51 H 6.37 Gef. C 83.30 H 6.71

LEONHARD BIRKOFER, WERNER KONKOL und ALFRED RITTER

Di- und Tripeptide aus silylierten Aminosäuren; der Trimethylsilylrest als Schutzgruppe für SH- und OH-Funktionen¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 23. November 1960)

N-Carbobenzoxy(Cbo)-aminosäuren- bzw. -dipeptide lassen sich mit *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylestern zu *N*-Cbo-Di- bzw. Tripeptiden umsetzen. Der Trimethylsilylrest erwies sich als außerordentlich leicht absplittbare Schutzgruppe für SH- und OH-Funktionen.

Bei Umsetzung von *N*-Carbobenzoxy(Cbo)-glycin mit *N*-Trimethylsilyl-DL-alanin-trimethylsilylester²⁾ in Gegenwart von Phosphoroxchlorid erhielten wir³⁾, wegen der leichten Absplittbarkeit des Trimethylsilylrestes sowohl von der Amino- als auch von der Carboxylgruppe, direkt das freie *N*-Cbo-Glycyl-DL-alanin und nicht, wie bei der Verwendung von DL-Alaninalkylester, den *N*-Cbo-Glycyl-DL-alaninester⁴⁾. Wir versuchten, auf diese Weise weitere Di- und evtl. auch Tripeptide darzustellen. Durch Einwirkung der entsprechenden *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester⁵⁾ auf *N*-Cbo-Glycin bei Anwesenheit von Phosphoroxchlorid erhielten wir folgende *N*-Cbo-Dipeptide: *N*-Cbo-Glycyl-glycin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-valin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-leucin und *N*-Cbo-Glycyl-L-leucin. Letzteres zeigte in *n* NaOH eine Drehung von $[\alpha]_D^{25}$: -17.6°⁶⁾, was beweist, daß bei der Peptidardarstellung mit silylierten Aminosäuren keine Racemisierung eintritt.

¹⁾ IX. Mittel. über siliciumorganische Verbindungen; VIII. Mittel.: L. BIRKOFER, E. BIERWIRTH und A. RITTER, Chem. Ber. **94**, 821 [1961].

²⁾ L. BIRKOFER und A. RITTER, Chem. Ber. **93**, 424 [1960].

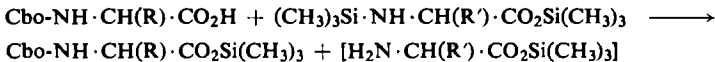
³⁾ L. BIRKOFER, W. KONKOL und A. RITTER, Angew. Chem. **71**, 701 [1959].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

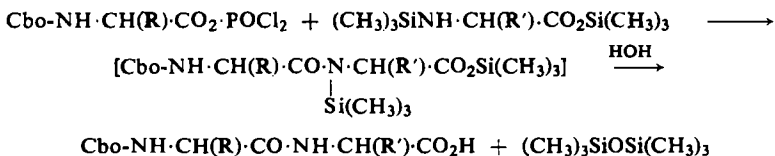
⁵⁾ Im folgenden werden die *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester als *N*-Silyl-aminosäure-silylester bezeichnet.

⁶⁾ ST. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953], fanden für dieses nach der Phosphorazomethode dargestellte Präparat $[\alpha]_D^{25}$: -17.9° (*n* NaOH).

Während nach TH. WIELAND und B. HEINKE⁴⁾ Phosphoroxychlorid zur Mischung von *N*-Cbo-Aminosäure und Aminosäureester gegeben wird, ist es bei Anwendung von *N*-Silyl-aminosäure-silylester wichtig, zuerst das Phosphoroxychlorid mit der *N*-Cbo-Aminosäure zu dem gemischten Anhydrid umzusetzen, da beim Vorliegen einer Mischung von *N*-Cbo-Aminosäure und *N*-Silyl-aminosäure-silylester teilweise eine „Umsilylierung“ eintreten würde unter Bildung von Aminosäure-silylester und *N*-Cbo-Aminosäure-silylester, der mit Phosphoroxychlorid kein Anhydrid mehr bildet.



Das gemischte Anhydrid aus *N*-Cbo-Aminosäure und Phosphoroxychlorid reagiert nicht mit der *N*-Trimethylsilyl-Gruppe, sondern mit dem Wasserstoff der Aminogruppe des *N*-Silyl-aminosäure-silylesters; *N*-Silyl-sarkosin-silylester konnte nämlich nicht zu Peptidsynthesen herangezogen werden⁷⁾.



An Stelle von Phosphoroxychlorid kann auch das von G. W. ANDERSON und R. PAUL⁸⁾ bei Peptidsynthesen angewandte *N,N'*-Carbonyl-diimidazol⁹⁾ benutzt werden.

Der Vorteil der Anwendung von *N*-Silyl-aminosäure-silylester besteht darin, daß die primär gebildeten *N*-Cbo-*N*-Trimethylsilyl-peptid-trimethylsilylester im Gegensatz zu den üblichen *N*-Cbo-Peptidestern außerordentlich leicht und quantitativ bereits bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes durch Wasser oder Alkohol verseift werden.

Ebenso wie die *N*-Silyl-aminosäure-silylester zur Synthese von *N*-Cbo-Dipeptiden benutzt werden, können sie auch zur Tripeptidherstellung herangezogen werden. Wir haben *N*-Cbo-Glycyl-DL-alanin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-valin und *N*-Cbo-Glycyl-DL-leucin mit den entsprechenden *N*-Silyl-aminosäure-silylester bei Anwesenheit von *N,N'*-Carbonyl-diimidazol in *N*-Cbo-Glycyl-DL-alanyl-DL-valin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-valyl-DL-alanin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-valyl-DL-valin und *N*-Cbo-Glycyl-DL-leucyl-DL-alanin mit guter Ausbeute übergeführt.

Zur Gewinnung eines cysteinhaltigen Peptids, wie *N*-Cbo-Glycyl-cystein, ist es nötig, zunächst die SH-Gruppe des Cysteins z. B. durch Benzylieren zu schützen. Die spätere Entfernung der Benzylgruppe aus dem Peptid, z. B. mit Natrium in flüssigem Ammoniak¹⁰⁾, erfordert Sorgfalt und ist stets mit Verlusten verbunden. Da sich

⁷⁾ L. BIRKOFER, P. RICHTER und A. RITTER, Chem. Ber. 93, 2804 [1960].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 80, 4423 [1958]; R. PAUL und G. W. ANDERSON, ebenda 82, 4596 [1960].

⁹⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 [1957]; L. BIRKOFER, P. RICHTER und A. RITTER, Chem. Ber. 93, 2804 [1960].

¹⁰⁾ R. H. SIFFERD und V. DU VIGNEAUD, J. biol. Chemistry 108, 753 [1935].

erwiesen hat, daß die Silylgruppe außerordentlich leicht abspaltbar ist, versuchten wir, sie auch als Schutzgruppe für *SH*- und *OH*-Gruppen anzuwenden. Aus diesem Grunde silylierten wir *L*-Cystein und *DL*-Serin mit Hexamethyl-disilazan, $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}\cdot\text{NH}\cdot\text{Si}(\text{CH}_3)_3]$, wobei *N,S*-Bis-trimethylsilyl-*L*-cystein- bzw. *N,O*-Bis-trimethylsilyl-*DL*-serin-trimethylsilylester isoliert wurden. Diese silylierten Aminosäuren ließen sich nun mit *N*-Cbo-Glycin bei Anwesenheit von Phosphoroxychlorid bzw. *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol umsetzen. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden die Silylreste durch Wasserzugabe außer von der Carboxylgruppe auch vom Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel abgespalten, und wir erhielten sofort freies *N*-Cbo-Glycyl-*L*-cystein ($[\alpha]_D^{20}$: $+3.4^\circ$ (*n* NaOH)) bzw. *N*-Cbo-Glycyl-*DL*-serin.

Für die liebenswürdige Überlassung von Ausgangsmaterialien danken wir Herrn Prof. Dr. W. NOLL, Anorganische Abteilung der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, herzlichst.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von *N*-Cbo-Di- und -Tripeptiden

Methode A (mit Phosphoroxychlorid): Eine Lösung von 0.02 Mol *N*-Cbo-Glycin in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde auf -15° abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 0.02 Mol (1.84 ccm) reinsten Phosphoroxychlorids in 10 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise hinzugefügt. Anschließend versetzte man zunächst mit 0.02 Mol (2.8 ccm) Triäthylamin und ließ darauf eine Lösung von 0.02 Mol des jeweiligen *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylesters²⁾ und 0.02 Mol Triäthylamin in 20 ccm Tetrahydrofuran so zutropfen, daß die Reaktionstemperatur nicht über -10° anstieg. Es wurde noch 5–10 Min. gerührt. Nach 2 stdg. Stehenlassen bei -10° erfolgte die Hydrolyse durch tropfenweises Zugeben von 50 ccm Wasser unter Rühren. Nach Entfernen des Tetrahydrofurans bei Raumtemperatur i. Vak. (12 Torr) fielen die *N*-Cbo-Dipeptide aus und konnten nach Waschen mit kaltem Wasser und Umkristallisieren rein erhalten werden (Einzelheiten s. Tabelle).

Methode B (mit *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol): 0.02 Mol *N*-Cbo-Aminosäure bzw. *N*-Cbo-Dipeptid und 0.022 Mol (3.5 g) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1 Stde. auf etwa 50° erwärmt und nach dem Erkalten tropfenweise unter Umschütteln mit einer Lösung von 0.02 Mol des jeweiligen *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylesters²⁾ in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1- bzw. 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß (je nachdem, ob man *N*-Cbo-Aminosäure oder *N*-Cbo-Dipeptid verwendete) und anschließendem Entfernen des Tetrahydrofurans bei 12 Torr hydrolysierten wir mit 80 ccm Wasser. Nach Abtrennen des gebildeten Hexamethyldisiloxans fielen nach Ansäuern mit verd. Salzsäure die *N*-Cbo-Peptide aus (Einzelheiten s. Tabelle).

***N,O*-Bis-trimethylsilyl-*DL*-serin-trimethylsilylester:** In eine Suspension von 0.1 Mol (10.5 g) *DL*-Serin und 0.5 Mol (54 g) Trimethylchlorsilan in 150 ccm trockenem Toluol wurde innerhalb von 4 Stdn. ein kräftiger Ammoniakgasstrom eingeleitet. Während der ersten Stde. steigerte man die Ölbadtemperatur langsam auf 140° und erhitzte die Reaktionslösung im ganzen etwa 20 Stdn. unter Rückfluß, wobei das entstandene Ammoniumchlorid restlos in den Rückflußkühler sublimierte. Nach fraktionierter Destillation erhielt man trisilyliertes *DL*-Serin vom Sdp._{0.5} 78° und n_D^{20} 1.4230 in 75-proz. Ausbeute.

$\text{C}_{12}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}_3$ (321.6) Ber. C 44.81 H 9.72 N 4.36
Gef. C 44.87, 44.85 H 9.77, 9.74 N 4.50, 4.51

***N,S*-Bis-trimethylsilyl-*L*-cystein-trimethylsilylester:** 0.1 Mol (15.8 g) wasserfreies *L*-Cysteinhydrochlorid wurde mit überschüss. Hexamethyldisilazan 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei das entstandene Ammoniumchlorid völlig in den Rückflußkühler sublimierte. Durch

Darstellung und Eigenschaften der *N*-Cbo-Di- und -Tripeptide

0,02 Mol <i>N</i> -Cbo-Deriv. von	0,02 Mol <i>N</i> -trimethylsilyliert. Trimethylsilylester von	Methode	Isolierte <i>N</i> -Cbo-Derivate von	Bruttoformel u. Mol.-Gew. der entst. Verbind.	Schmp.	Umkristallisiert aus	Ausbeute (% d. Th.)	C	H	N
Gly	Gly	A	Gly-Gly	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (266.3)	178° (Lit. 11): 178°)	Wasser	75	Ber. 54.13 Gef. 54.23, 54.29	5.30 5.40, 5.25	10.52 10.46, 10.46
Gly	DL-Ala	A, B	Gly-DL-Ala	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ (280.3)	181° (Lit. 11): 180—181°)	Wasser	85	Ber. 55.71 Gef. 55.61, 55.60	5.75 5.75, 5.83	10.00 10.00, 10.35
Gly	DL-Val	A, B	Gly-DL-Val	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.3)	146° (Lit. 12): 146°)	Wasser	70	Ber. 58.43 Gef. 58.68	6.54 6.83	9.09 8.99, 8.96
Gly	DL-Leu	A	Gly-DL-Leu	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ (322.4)	127° (Lit. 13): 125—126°)	Methanol/ Wasser	85	Ber. 59.61 Gef. 59.74	6.88 6.85	8.69 8.69, 8.79
Gly	L-Leu	A	Gly-L-Leu	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ (322.4)	102° (Lit. 13): 104°)	Essigester/ Petroläther	60	Ber. 59.61 Gef. 59.56, 59.61	6.88 7.05, 6.87	8.69 8.41
Gly	<i>O</i> -Trimethylsilyl-DL-Ser	B	Gly-DL-Ser	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ (296.3)	125° (Lit. 14): 108—110°, Blättchen)	Essigester	80	Ber. 52.70 Gef. 52.99	5.16 5.66	9.46 9.63, 9.65
Gly	<i>S</i> -Trimethylsilyl-L-CySH	A, B	Gly-L-CySH	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (312.5)	124—125° (Prismen)	Essigester/ Petroläther	40	Ber. 50.00 Gef. 49.99, 50.05	5.16 5.01, 4.89	8.97 8.93, 9.04
Gly-DL-Ala	DL-Val	B	Gly-DL-Ala-DL-Val	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₆ (379.4)	175° (rhomb. Blättchen)	Essigester/ Methanol (20:1)	60	Ber. 56.98 Gef. 57.05, 56.83	6.64 6.70, 6.82	11.08 10.99, 10.87
Gly-DL-Val	DL-Ala	B	Gly-DL-Val-DL-Ala	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₆ (379.4)	203° (Lit. 13): 199—201°)	Wasser	80	Ber. 56.98 Gef. 57.06	6.64 6.98	11.08 11.03, 11.04
Gly-DL-Val	DL-Val	B	Gly-DL-Val-DL-Val	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ (407.5)	185° (Nadeln)	Essigester	65	Ber. 58.95 Gef. 59.13	7.17 7.77	10.31 10.51
Gly-DL-Leu	DL-Ala	B	Gly-DL-Leu-DL-Ala	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ (393.4)	170° (Rhomben)	Essigester/ Methanol (20:1)	90	Ber. 58.00 Gef. 58.08, 58.06	6.92 7.07, 7.07	10.68 10.43, 10.42

11) TH. WIELAND und G. SCHNEIDER, Liebigs Ann. Chem. 580, 159 [1953].

12) TH. WIELAND und R. SEHRING, Liebigs Ann. Chem. 569, 122 [1950].

13) R. KUHN und H. W. RUELIUS, Chem. Ber. 85, 38 [1952].

14) H. ZAHN und E. SCHNABEL, Liebigs Ann. Chem. 605, 212 [1957]; J. HARRIS und J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry 191, 143 [1951], geben als Schmp. für *N*-Cbo-Glycyl-L-serin 124° an.

Fraktionierung erhielt man trisilyliertes L-Cystein in 73-proz. Ausbeute. Sdp._{0.2} 84°, n_D^{20} 1.4559 und $[\alpha]_D^{20}$: -4.6° (in Essigester).

C₁₂H₃₁NO₂SSi₃ (337.8) Ber. C 42.69 H 9.25 N 4.15
Gef. C 42.65, 42.47 H 9.29, 9.29 N 4.03, 3.92

Die optische Drehung des eingesetzten wasserfreien L-Cysteinhydrochlorids betrug $[\alpha]_D^{20}$: +7.6° (6*n* HCl); durch Methanolyse des trisilylierten L-Cysteins in Freiheit gesetztes Cystein wies eine Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +7.3° (6*n* HCl) auf.

N-Cbo-Glycyl-DL-serin und *N-Cbo-Glycyl-L-cystein*: Die Synthese der beiden *N-Cbo*-Dipeptide wurde nach Methode B durchgeführt, wobei im Falle des *N-Cbo-Glycyl-L-cysteins* unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet und die Hydrolyse mit sauerstofffreiem Wasser durchgeführt werden mußte. Die angesäuerte Reaktionslösung wurde dreimal mit je 50 ccm Äther extrahiert und anschließend dreimal mit je 50 ccm Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen wurden die Essigesterauszüge unter 12 Torr bei Raumtemperatur auf ein kleines Volumen eingengt, wobei das *N-Cbo-Glycyl-DL-serin* in Blättchen kristallisierte, während das *N-Cbo-Glycyl-L-cystein* nach Zusatz von Petroläther zunächst amorph ausfiel.

Ein Teil des *N-Cbo-Glycyl-L-cysteins* befand sich in der äther. Lösung, woraus es nach Trocknen und Einengen der Lösung als erste Fraktion auskristallisierte. Es gab eine stark positive Nitroprussidnatriumreaktion (analytische Daten s. Tab.).

N-Cbo-Glycyl-L-cystein ließ sich auch nach Methode A unter Berücksichtigung der oben erwähnten Vorsichtsmaßregeln darstellen. Die Aufarbeitung der hydrolysierten und vom Tetrahydrofuran befreiten Reaktionslösung erfolgte, wie oben beschrieben.

LEOPOLD HORNER und SIEGFRIED GÖWECKE¹⁾

Zur Kenntnis der *o*-Chinone, XVI²⁾

Additionsreaktionen mit 3-Methoxy-*o*-chinon

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz

(Eingegangen am 2. November 1960)

HCl-Addition an 3-Methoxy-*o*-chinon und nachfolgende Entmethylierung liefert 5-Chlor-pyrogallol, Benzolsulfinsäure-Addition und anschließende Methylierung führt zum 2.3.4-Trimethoxy-diphenylsulfon. Thiophenol wird in 6-Stellung eingelagert. — An das (nicht faßbare) Intermediärprodukt der Purpurogallinbildung aus Pyrogallol, das 3-Hydroxy-*o*-chinon, wird Benzolsulfinsäure zu 3.4.5-Trihydroxy-diphenylsulfon addiert; dessen Permethylierungsprodukt wie auch das 2.3.4-Trimethoxy-Isomere werden zum Konstitutionsbeweis auf unabhängigen Wegen synthetisiert.

Systematische Untersuchungen über die Anlagerung von Reaktionspartnern des Typs HX und von nucleophilen Komponenten an *o*-Chinone unterschiedlicher Struktur wurden bis jetzt noch nicht durchgeführt.

¹⁾ Auszug aus der geplanten Dissertat. S. GÖWECKE, Univ. Mainz.

²⁾ XV. Mittel.: L. HORNER und W. DÜRCKHEIMER, Z. Naturforsch. 14b, 744 [1959].