

ANDOR HAJÓS

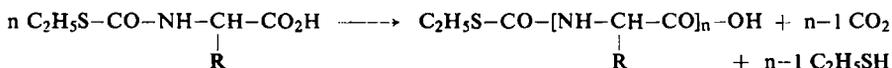
Notiz über die Herstellung und Reaktionen der *N*-[Äthylmercapto-formyl]-aminosäuren

Aus dem Forschungsinstitut für die Pharmazeutische Industrie, Budapest
(Eingegangen am 9. Dezember 1960)

Die tuberkulostatische Wirksamkeit¹⁾ des *N*-[Äthylmercapto-formyl](*N*-ÄMF)-glycins²⁾ machte es wünschenswert, weitere *N*-ÄMF-Aminosäuren herzustellen. Diese wurden durch Acylierung der Aminosäuren in wäßrigem Dioxan in sodaalkalischer Lösung mit Thiokohlensäure-*S*-äthylester-chlorid (Äthylmercapto-formyl-chlorid = ÄMF-Chlorid³⁾) gewonnen, vgl. Versuchsteil. In den meisten Fällen konnten gute Ausbeuten erzielt werden. Die Kristallisationsfähigkeit der *N*-ÄMF-Aminosäuren ist meistens gering. Die erhaltenen kristallinen Verbindungen zeigt Tab. 1.

Die *N*-ÄMF-Aminosäuren können mit Thionylchlorid in die Säurechloride übergeführt werden, welche aber sehr zersetzlich sind. Durch Behandeln mit Benzopersäure zerfallen die *N*-ÄMF-Aminosäuren in Äthansulfonsäure und die entsprechende Aminosäure. Die mit den üblichen Methoden erhältlichen *N*-ÄMF-Peptidester sind ölig, die *N*-ÄMF-Peptide kristallisieren jedoch gut.

Die *N*-ÄMF-Aminosäuren können ähnlich den *N*-[Phenylmercapto-formyl]-aminosäuren⁴⁾ zu Polypeptiden polymerisiert werden:



An Hand des Schwefelgehaltes des Endproduktes läßt sich z. B. im Falle des Polyglycins *n* zu 70 abschätzen. Diese Tatsache unterstützt die Ansicht von F. J. WEYMOUTH⁵⁾, daß die mit obiger Methode hergestellten Peptide ein relativ niedriges Molekulargewicht haben.

Herrn J. HEGYI und FrI. MAGDA TÓTH danke ich für experimentelle Mithilfe, FrI. Dr. L. SZABÓ und Frau L. TURI bin ich für die Mikroanalysen zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Äthylmercaptoformylierung: 0.1 Mol der Aminosäure und 5.5 g Natriumcarbonat wurden in der Mischung von 60 ccm Wasser und 20 ccm Dioxan gelöst, danach unter energischem Rühren während 15 Min. bei 20° mit 11 ccm (12.5 g) frisch dest. ÄMF-Chlorid und 5.5 g Natriumcarbonat versetzt. Die Temperatur stieg inzwischen bis auf 35°. Bei 25° wurde weitere 4–5 Stdn. nachgerührt, danach das gebildete Äthylmercaptan durch Ausschütteln mit Essigester entfernt, angesäuert und von neuem mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand in dem entsprechenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst und einige Tage im Eisschrank stehengelassen.

N-ÄMF-Glycylchlorid: 3 g *N*-ÄMF-Glycin wurden mit 10 ccm Thionylchlorid unter Kühlung bis zur völligen Lösung geschüttelt; danach wurde i. Vak. eingedampft und der kristalline

¹⁾ G. IVANOVICS und B. DUMBOVICH, Amer. Rev. Tubercul. Pulmonary Diseases 77, 1017 [1958].

²⁾ J. KOLLONITSCH, V. GÁBOR und A. HAJÓS, Chem. Ber. 89, 2293 [1956].

³⁾ F. SALOMON, J. prakt. Chem. [2] 7, 253 [1873].

⁴⁾ J. NOGUCHI und M. T. HAYAKAWA, J. Amer. chem. Soc. 76, 2846 [1954].

⁵⁾ Chem. and Ind. 1956, R 34.

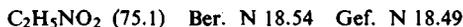
Tab. 1. Übersicht über die hergestellten N-ÄMF-Aminosäuren

Nr.	Verbindung	Ausb. *) % d. Th.	Schmp. °C	Optische Drehung [α] _D ²⁰ c, in Äthanol	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	S
1.	N-ÄMF-Glycin	70 (1)	85—86		C ₅ H ₉ NO ₃ S (163.2)	Ber. 36.82 Gef. 37.07	5.56 5.74	8.57 8.31	19.66 19.73
2.	N-ÄMF-L-Asparagin	64 (1)	161—162	+4°	C ₇ H ₁₂ N ₂ O ₄ S (220.3)	Ber. 38.16 Gef. 38.14	5.50 5.46	12.72 12.64	14.54 14.19
3.	N-ÄMF-DL-Glutamin	49 (2)	146—147		C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (234.3)	Ber. 41.01 Gef. 41.12	6.02 6.10	11.96 12.31	13.67 13.01
4.	N-ÄMF-DL-Serin	45 (3)	79—80		C ₆ H ₁₁ NO ₄ S (193.2)	Ber. 37.30 Gef. 37.65	5.74 5.94	7.25 7.35	16.59 16.37
5.	N-ÄMF-L-Serin	52 (3)	62—64	+12°	C ₆ H ₁₁ NO ₄ S (193.2)	Ber. 37.30 Gef. 37.42	5.74 5.42	7.25 7.21	16.59 16.81
6.	N-ÄMF-L-Asparaginsäure	45 (3)	125—126	+4°	C ₇ H ₁₁ NO ₅ S (221.2)	Ber. 37.99 Gef. 38.01	5.02 5.24	6.33 6.38	14.47 14.48
7.	N-ÄMF-DL-Phenylalanin	39 (3)	85—86		C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S (253.3)	Ber. 56.89 Gef. 56.43	5.97 6.18	5.53 5.63	12.64 12.74
8.	N-ÄMF-DL-Leucin	28 (3)	89—90		C ₉ H ₁₇ NO ₃ S (219.3)	Ber. 49.29 Gef. 49.28	7.76 8.05	6.29 6.38	14.61 14.69
9.	N-ÄMF-DL-Alanin	57 (4)	164—165		C ₆ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.60 Gef. 41.15	6.23 6.24	7.90 8.01	18.07 18.11
10.	N-ÄMF-L-Alanin	48 (1)	150—151	-9.5°	C ₆ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.60 Gef. 40.26	6.23 6.19	7.90 7.82	18.07 17.86
11.	N,N-Bis-ÄMF-L-histidin	21 (1)	139—140	nicht gemessen	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂ (331.4)	Ber. 43.50 Gef. 43.82	5.15 5.04	12.67 11.96	19.34 18.61
12.	N-ÄMF-DL-threo-β- [p-Nitro-phenyl]-serin	45 (1)	157—158		C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₆ S (314.3)	Ber. 45.86 Gef. 45.83	4.49 4.81	8.91 8.51	10.19 10.13

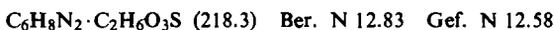
*) Kristallisiert aus (1) Chloroform, (2) Chloroform/Essigester, (3) Chloroform/Petroläther, (4) Chloroform/Äthanol/Petroläther.

Rückstand mit Petroläther abgesaugt. Ausb. 2.43 g (73% d. Th.), Schmp. 64–68°. Zersetzt sich schnell auch bei Luftabschluß.

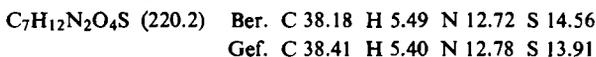
Abbau von N-ÄMF-Glycin: 3.26 g *N-ÄMF-Glycin* wurden bei 0° mit einer Lösung von 7.8 g *Benzopersäure* in 140 ccm Benzol versetzt. In stark exothermer Reaktion wurden während 1/2 Stde. 7.47 g (2.71 Mol) *Benzopersäure* verbraucht. Die Lösung wurde i. Vak. bei 40° eingedampft, der kristalline Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen und, nach Ausschütteln mit Äther auf eine Anionenaustauschersäule von 10 g Amberlite IR 4 B, die vorher mit 2-proz. Ammoniak und Wasser ausgewaschen worden war, gegeben. Die Säule wurde mit 20 ccm Wasser eluiert, danach der vereinigte Durchlauf i. Vak. eingedampft. Ausb. 1.35 g (90% d. Th.) *Glycin*, Schmp. 244–245° (Zers.).



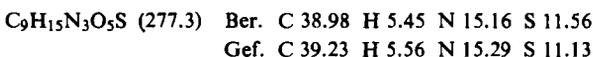
Die Säule wurde danach mit *n* HCl eluiert und das Eluat i. Vak. eingedampft: 1.86 g (85% d. Th.) *Äthansulfonsäure* konnten als zerfließliche Masse isoliert werden. Sie wurde in 5 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 1.7 ccm Phenylhydrazin versetzt. Nach Eiskühlung schieden sich 2.82 g des *Phenylhydrazinsalzes der Äthansulfonsäure* in Kristallen vom Schmp. und Misch-Schmp. 180–182° aus.



N-ÄMF-Glycyl-glycin: 7 g *Glycyl-glycin-hydrochlorid-monohydrat* wurden, in 150 ccm Wasser und 100 ccm Dioxan gelöst, mit 7.8 g Magnesiumoxyd und 5.5 ccm *ÄMF-Chlorid* versetzt. Die Mischung wurde weitere 4 Stdn. bei 10° gerührt, danach filtriert und mit 5 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Nach dem Ausschütteln mit Essigester wurde der Extrakt i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Chloroform kristallisiert. Ausb. 4.8 g (58% d. Th.), Schmp. 161–163°. Aus Äthanol Schmp. 164–165°.



N-ÄMF-Triglycin: 3 g *Triglycin* wurden, in 63 ccm Wasser und 42 ccm Dioxan gelöst, mit 2.1 g Magnesiumoxyd und 2.2 ccm *ÄMF-Chlorid* 3 Stdn. bei 10° gerührt. Die Mischung wurde filtriert, angesäuert und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. 0.46 g, Schmp. 223–225° (Zers.). Aus dem Essigesterextrakt der Mutterlauge schieden sich beim Einengen i. Vak. weitere 1.26 g aus, Schmp. 220–222° (Zers.). Gesamtausb. 39%.



DL-Phenylalanyl-glycin: 1.26 g *N-ÄMF-DL-Phenylalanin* wurden, in 15 ccm Tetrahydrofuran gelöst, bei 10° mit 0.48 ccm *Chlorameisensäure-äthylester* und 0.7 ccm Triäthylamin versetzt. Man ließ die Mischung 30 Min. bei 10° stehen und gab sodann unter Rühren die Lösung von 0.7 g *Glycin-äthylester-hydrochlorid* und 0.7 ccm Triäthylamin in 15 ccm Chloroform zu. Die Mischung blieb einen Tag im Eisschrank stehen, danach wurde mit 20 ccm Äther das Triäthylamin-hydrochlorid ausgefällt. Die Mutterlauge wurde mit Wasser ausgewaschen und i. Vak. eingedampft. Das hinterbleibende Öl (1.15 g) wurde in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 0.3 ccm Wasser sowie 2 g *Benzopersäure* in 40 ccm Benzol versetzt. Man ließ die Lösung 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, dampfte i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, schüttelte mit Äther aus und ließ mit 10 ccm *n* NaOH 1 Stde. bei 0° stehen. Danach gab man die Lösung auf eine Säule (beschickt mit 6 g Dowex 50 und gewaschen mit *n* HCl sowie mit Wasser), wusch mit Wasser, eluierte mit 40 ccm 2-proz. Ammoniak und wusch mit Wasser nach. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.65 g (58.5% d. Th.), Schmp. 272–274° (Zers.). R_F 0.30 in Butanol/Essigsäure/Wasser (4 : 1 : 5)⁶⁾.

⁶⁾ A. H. COOK und A. L. LEVY, J. chem. Soc. [London] 1950, 646.

N-ÄMF-*L*(+)-*threo*- β -[*p*-Nitro-phenyl]-*serin*-methylester: 3.4 g *L*(+)-*threo*- β -[*p*-Nitro-phenyl]-*serin*-methylester⁷⁾ wurden in 60 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlung mit 1.8 ccm ÄMF-Chlorid versetzt. Die Mischung wurde 5 Stdn. bei 20° gerührt, das ausgeschiedene Ester-hydrochlorid (1.95 g) abgesaugt, die Mutterlauge mit *n* HCl und Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Rückstand 2.3 g Kristalle. Aus 5 ccm Benzol 2.01 g (87% d. Th.), Schmp. 110–112°, $[\alpha]_D^{20}$: -7° ($c = 2$, in Methanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_6S$ (328.3) Ber. C 47.54 H 4.91 N 8.53 S 9.76
Gef. C 48.59 H 4.88 N 8.53 S 9.54

Poly-glycin: 5 g *N*-ÄMF-Glycin wurden in 25 ccm absol. Pyridin 20 Stdn. auf einem Ölbad von 140° gekocht, wobei eine gallertartige Ausscheidung wahrgenommen wurde. Die Mischung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äthanol ausgekocht: 0.50 g (28.6% d. Th.), Schmp. 250° (Zers.).

$C_2H_5SCO-[C_2H_3NO]_{70}-OH$ (4096) Ber. C 41.90 H 5.31 N 23.93 S 0.78
Gef. C 41.51 H 5.54 N 23.38 S 0.79

Hydrolyse mit konz. Salzsäure und Eindampfen der erhaltenen Lösung lieferte *Glycinhydrochlorid*, Schmp. 180–182°.

$C_2H_5NO_2 \cdot HCl$ (110.6) Ber. Cl 32.05 Gef. Cl 31.48

Poly-L-asparaginsäure: 4 g *N*-ÄMF-*L*-Asparaginsäure wurden in 20 ccm absol. Pyridin 20 Stdn. gekocht, danach i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ccm Äthanol ausgekocht. 0.56 g, Schmp. 140° (Zers.).

$C_2H_5SCO-[C_4H_5NO_3]_{25}-OH$ (2971) Ber. C 41.60 H 4.41 N 11.78 S 1.08
Gef. C 42.65 H 4.61 N 10.90 S 1.08

⁷⁾ A. HAJÓS und J. KOLLONITSCH, Acta chim. Acad. Sci. hung. 17, 457 [1958].

GÜNTER DOMSCHKE und HANS FÜRST

Über substituierte 5-Hydroxy-indole, II¹⁾

Notiz zur Darstellung einiger [1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamide

Aus dem Institut für Organisch-Technische Chemie der Technischen Hochschule Dresden
(Eingegangen am 12. Januar 1961)

Vor einigen Jahren wiesen M. E. SPEETER und W. C. ANTHONY²⁾ nach, daß durch Umsetzung von Indolen mit Oxalylchlorid nicht das von M. GIUA³⁾ angenommene, in 2-Stellung substituierte Produkt, sondern das Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (I) entsteht. Die analoge Umsetzung von 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol (II)¹⁾ mit Oxalylchlorid in Äther um

¹⁾ I. Mitteil.: G. DOMSCHKE und H. FÜRST, Chem. Ber. 93, 2097 [1960].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 6208 [1954]; UPJOHN Co. (Erf. M. E. SPEETER und W. C. ANTHONY), Franz. Pat. 1 127 044; C. 1959, 1937.

³⁾ Gazz. chim. ital. 54, 593 [1924]; Atti Congr. naz. Chim. Industriale 1924, 266.