

WALTER RIED, WOLFGANG STEPHAN<sup>1)</sup>  
und WOLFGANG VON DER EMDEN<sup>2)</sup>

**Amidinosäuren und Imidopeptide**

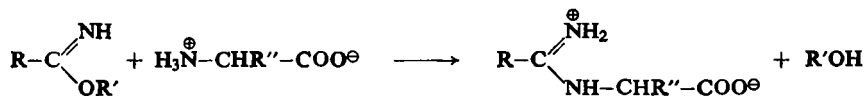
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main  
(Eingegangen am 24. August 1961)

Imidsäureester von einfachen Säuren und geschützten Aminosäuren reagieren mit Aminosäuren zu Amidinosäuren und geschützten Imidopeptiden, teilweise auch zu heterocyclischen Ringen.

Während über die Umsetzung von Imidsäureestern mit Aminosäureestern eine große Zahl von Arbeiten vorliegt<sup>3)</sup>, die sich mit der Synthese heterocyclischer Fünf- und Sechsringe beschäftigen, ist uns keine Veröffentlichung bekannt, die die Umsetzung von Imidsäureestern mit Aminosäuren selbst zum Gegenstand hat.

In Analogie zur Thioacylierung<sup>4)</sup> von Aminosäuren mit Thionestern wurden Aminosäuren mit Imidsäureestern als Imidoacylierungsmittel umgesetzt. Mit den Imidsäureestern einfacher Säuren erhält man Amidinosäuren, eine Körperklasse, von der bisher nur die einfachsten Vertreter, die Formamidinosäuren<sup>5)</sup>, bekannt waren.

Entsprechend der Thioacylierung sollte die Umsetzung durch Schütteln der ätherischen Lösung des Imidsäureesters mit der wäßrigen Lösung der Aminosäure vorgenommen werden. Dieses Verfahren war jedoch nur in wenigen Fällen anwendbar, weil die entstehenden Amidinosäuren im allgemeinen sehr gut in Wasser löslich sind. Die Umsetzung kann glücklicherweise auch erreicht werden, ohne daß die Aminosäure gelöst wird. Es genügt, eine Suspension der Aminosäure im Imidsäureester oder in dessen Lösung in einem niederen Alkohol zu erwärmen, um die Reaktion herbeizuführen. Der Zusatz von einem Mol. Säure, wie er in der klassischen Methode der Amidinbildung nach PINNER<sup>6)</sup> geläufig ist, erübrigt sich hier, weil die Aminosäure als Amin und Säure beide Komponenten mitbringt. Unter Alkoholabspaltung verläuft die Reaktion nach folgendem Schema:



Die gebildete Amidinosäure bleibt im Imidoester oder Alkohol gelöst; sie kann dadurch leicht von der eingesetzten Aminosäure getrennt werden. Isoliert werden die Amidinosäuren durch Ausfällen mit Äther, gereinigt durch Umkristallisieren aus einem

1) W. STEPHAN, Teil der Diplomarb., Univ. Frankfurt a. M. 1960/61.

2) W. VON DER EMDEN, Teil der Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1962.

3) Zusammenfassung bei R. ROGER und D. NEILSON, Chem. Reviews **61**, 179 [1961].

4) W. RIED und W. VON DER EMDEN, Angew. Chem. **72**, 268 [1960].

5) F. MICHEL und W. FLITSCH, Liebigs Ann. Chem. **577**, 234 [1952].

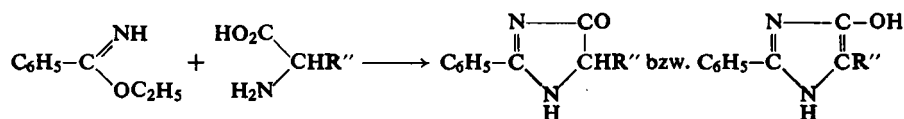
6) A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate, S. 86, Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892.

Alkohol oder Umfällen aus Alkohol/Äther. Nach dieser Methode wurden als Beispiele für aliphatische, aromatische und heterocyclische Imidsäureester Acet-, Phenylacet-, Benz-,  $\alpha$ -Furfur- und  $\alpha$ -Thiophen-imidsäureester verwandt und zu einer Reihe von Amidinosäuren umgesetzt. Bei optisch aktiven Aminosäuren trat keine Racemisierung ein. Aus den Löslichkeitseigenschaften und IR-Spektren der Substanzen erkennt man das Vorliegen von betainartigen Zwitterionen.

Die Reaktion läßt sich auch auf *N*-acylierte Amino-imidsäureester ausdehnen, die mit Aminosäuren Acylamino-amidinosäuren bilden, die wir geschützte Imidopeptide nennen. Als Beispiel wurde Carbobenzoxyamino-acetimidoeester mit mehreren Aminosäuren umgesetzt. Die Carbobenzoxygruppe läßt sich mit HBr in Eisessig<sup>7)</sup> abspalten. Man erhält dabei die Dihydrobromide der freien Imidopeptide.

Einige Amidinosäuren und Imidopeptide sind schwer wasserlöslich, so daß sie auch in wäßriger Lösung dargestellt werden können. Man kann in diesen Fällen das Imidsäureester-hydrochlorid in der äquimolaren Menge 2 *n* NaOH mit der Aminosäure umsetzen. So ist z. B. Phenylacetamidino-essigsäure und Carbobenzoxy-imidoglycyl-glycin bequemer darstellbar als nach der obengenannten Methode in alkoholischer Suspension, vor allem deshalb, weil auf die Freisetzung des Imidsäureesters aus seinem Hydrochlorid verzichtet werden kann.

Benzimidisäureester verhält sich manchmal abweichend. Bei der Umsetzung mit *L*-Alanin und *L*-Valin wurden überraschenderweise nicht nur Amidinosäuren, sondern auch Imidazolone erhalten:



Anthranilsäure liefert mit Benzimidisäureester 2-Phenyl-chinazolone-(4). Diese heterocyclischen Fünf- und Sechsringe wurden bisher aus Benzimidoeester und dem Ester der Aminosäure dargestellt<sup>3)</sup>.

Den FARBWERKEN HOECHST AG, insbesondere Herrn Dr. H. RUSCHIG, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeiten.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

[ $\alpha$ -Imino- $\beta$ -phenäthyl]-glycin: Man suspendiert 0.02 Mol (1.5 g) feingepulvertes *Glycin* in 0.04 Mol (6.5 g) frisch destilliertem *Phenylacetimidisäure-äthylester* und erhitzt unter Rückfluß auf 140–160°. Nach kurzer Zeit kommt die Reaktion in Gang; man erkennt dies am Abdestillieren von Äthanol. Nach 20–30 Min. läßt man erkalten, zerkleinert den voluminösen Kolbeninhalt, wäscht mit absol. Äther, bis das Filtrat farblos wird, und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 1.3 g (35% d. Th.), Schmp. 270–271° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (192.2) Ber. C 62.48 H 6.30 N 14.58 Gef. C 62.53 H 6.32 N 14.58

<sup>7)</sup> D. BEN-ISHAI und A. BERGER, J. org. Chemistry 17, 1564 [1952].

[ $\alpha$ -Imino- $\beta$ -phenäthyl]-DL-alanin: Man erhitzt die Suspension von 0.02 Mol (1.8 g) feinpulvertem DL-Alanin in 0.04 Mol (6.5 g) frisch destilliertem Phenylacetimidssäure-äthylester unter Rückfluß 15 Min. auf 140–160°. Nach dem Erkalten wird zerkleinert und mit absol. Äther gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Aus dem Rückstand wird die Amidinosäure mit absol. Äthanol extrahiert und daraus mit absol. Äther wieder ausgefällt. Ausb. 2.5 g (60% d. Th.), Schmp. 192–193° (Zers.).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$  (206.2) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.59 Gef. C 64.07 H 6.71 N 13.60

Entsprechend wurden die Stoffe in Tab. 1 dargestellt.

[ $\alpha$ -Imino-äthyl]-L-serin: 0.01 Mol (1.05 g) L-Serin wird mit 0.02 Mol (1.8 g) frisch destilliertem Acetimidssäureester und 5 ccm Amylalkohol unter Rückfluß bei 120° gekocht. Man läßt so lange reagieren, bis die Aminosäure in Lösung gegangen ist (etwa 1 Stde.). Nach dem Abkühlen versetzt man bis zur vollständigen Fällung mit absol. Äther und fällt aus Äthanol/Äther um. Ausb. 1.35 g (90% d. Th.), Schmp. 142–144° (Zers.).

$C_5H_{10}N_2O_3$  (146.2) Ber. C 41.09 H 6.90 N 19.17 Gef. C 41.05 H 7.15 N 19.35

Entsprechend wurden die Stoffe in Tab. 2 dargestellt.

Carbobenzoxy-imidoglycyl-glycin: 5.4 g (0.02 Mol) Carbobenzoxyamino-acetimidssäure-äthylester-hydrochlorid<sup>8)</sup> und 1.5 g (0.02 Mol) Glycin werden mit 50 ccm Äther übergossen und unter Schütteln mit 10 ccm 2 n NaOH versetzt. Wenn der Imidoester in Lösung gegangen ist und ein pH zwischen 7 und 9 eingestellt ist, beginnt das Imidopeptid sich auszuscheiden. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 4 Stdn. geschüttelt. Es wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Umkristallisieren aus 200 ccm Wasser oder 40 ccm Eisessig. Ausb. 2.2 g (42% d. Th.), Schmp. 252° (Zers.) nach Schwarzfärbung ab etwa 230°.

$C_{12}H_{15}N_3O_4$  (265.3) Ber. C 54.33 H 5.70 N 15.84 Gef. C 54.30 H 5.85 N 15.95

Imidoglycyl-glycin-dihydrobromid: Die Suspension von 0.9 g Carbobenzoxy-imidoglycyl-glycin in 15 ccm mit HBr gesättigtem Eisessig wird geschüttelt, bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Nach 2 Stdn. wird mit 20 ccm absol. Äther versetzt, so daß das Peptid ausfällt. Ausb. 0.8 g (80% d. Th.), Schmp. 179° (Zers.).

$C_4H_9N_3O_2 \cdot 2 HBr$  (293.0) Ber. C 16.40 H 3.78 N 14.36 Gef. C 16.15 H 4.05 N 14.35

Carbobenzoxy-imidoglycyl-L-alanin: 2.36 g (0.01 Mol) Carbobenzoxyamino-acetimidssäure-äthylester<sup>9)</sup>, 0.89 g (0.01 Mol) L-Alanin und 10 ccm absol. Äthanol werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die nicht umgesetzte Aminosäure wird heiß abfiltriert, das Imidopeptid aus dem Filtrat mit absol. Äther gefällt, aus Äthanol/Äther umgefällt und bei 60° i. Vak. getrocknet. Ausb. 2.4 g (85% d. Th.), Schmp. 217° (Zers.).

$C_{13}H_{17}N_3O_4$  (279.3) Ber. C 55.90 H 6.14 N 15.05 Gef. C 55.74 H 6.09 N 14.71

Entsprechend wurden die Stoffe in Tab. 3 dargestellt.

5-Methyl-2-phenyl-imidazolol-(4): 1.49 g (0.01 Mol) Benzimidssäureester, 4 ccm Amylalkohol und 0.89 g (0.01 Mol) L-Alanin werden unter Rückfluß gekocht, bis das Alanin in Lösung gegangen ist. Beim Abkühlen kristallisieren 1.0 g (58% d. Th.) Imidazolol aus. Farblose Nadeln, Schmp. 169° (aus 70 ccm Benzol). Es handelt sich um dieselbe Substanz, die man auch nach der Methode von H. FINGER und L. SCHUPP<sup>10)</sup> aus Benzimidssäureester und Alanin-äthylester erhalten kann.

$C_{10}H_{10}N_2O$  (174.2) Ber. C 68.95 H 5.79 N 16.08 Gef. C 68.66 H 5.38 N 16.04

<sup>8)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. 89, 1185 [1956].

<sup>9)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. 91, 1962 [1958].

<sup>10)</sup> J. prakt. Chem. 74, 154 [1906].

Tabelle 1

R	R''	Amidinosäure	Reaktions-Dauer (Min.)	Temp. (°C)	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Analysen	N Ber.	Gef.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[α-Imino-β-phenäthyl]-L-valin	20	120-130	60	178-179	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (234.3)	11.96	11.65
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[α-Imino-β-phenäthyl]-L-leucin	20	140-160	65	198-199	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (248.3)	12.28	10.94
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH	[α-Imino-β-phenäthyl]-L-serin	20	120-130	78	169-171	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (222.2)	12.60	12.45
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	[α-Imino-β-phenäthyl]-L-threonin	30	120-130	88	167-168	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (236.3)	11.86	11.75

Tabelle 2




R	R''	Amidinosäure	Reaktions-Dauer (Stdn.)	Temp. (°C)	ccm Alkohol auf 0.02 Mol Imidoester	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Analysen	N Ber.	Gef.
CH <sub>3</sub>	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	[α-Imino-äthyl]-L-threonin	1/2	100-120	4 absol. Äthanol	94	166-168	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (160.2)	17.47	17.56
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	[α-Imino-benzyl]-glycin	2	160	2 Amylalkohol	30	194-195	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (178.2)	15.72	15.45
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	[α-Imino-benzyl]-L-serin	1	140-160	15 Amylalkohol	66	206-208	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (208.2)	13.46	13.50
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	[α-Imino-benzyl]-L-threonin	2	130-140	10 Amylalkohol	70	198-200	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (222.2)	12.60	12.75
	-CH <sub>2</sub> OH	[α-Imino-furfuryl]-serin	2	130-140	16 absol. Äthanol	68	198-200	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (198.2)	14.14	14.45
	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	[α-Imino-furfuryl]-L-threonin	2	120-130	15 absol. Äthanol	71	179-181	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (212.2)	13.20	13.27
	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	[α-Imino-thenoyl]-L-threonin	3	120-130	10 absol. Äthanol	75	194-195	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (228.2)	12.28	12.15

Tabelle 3

Cbo	NH	ccm Alkohol auf Amidinosäure	Reaktions-Dauer (Stdn.)	Temp. (°C)	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Analysen	C Ber.	H Ber.	N Ber.	C Gef.	H Gef.	N Gef.
-L-Valin		10 Äthanol	1	80	82	196-198	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (307.3)	58.62	6.89	13.76	58.81	7.17	13.87
-L-Leucin		8 absol. Äthanol	2	80	59	176-178	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (321.4)	59.79	7.21	13.08	59.64	7.39	13.32
-L-Prolin		25 absol. Äthanol	72	20	63	203	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (305.3)	59.00	6.27	13.76	58.92	6.19	13.65
-L-Serin		20 Methanol	1	65	36	152	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (295.3)	52.87	5.80	14.23	52.28	5.72	13.74
-Glycylglycin		40 Methanol	1/2	65	65	181	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (322.3)	52.17	5.63	17.38	52.10	5.57	16.88

11) P. DOUGLAS, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1311 [1892].

*5-Isopropyl-2-phenyl-imidazol-(4)*: 14.9 g (0.1 Mol) *Benzimid säure ester*, 10 ccm Amylalkohol und 5.8 g (0.05 Mol) *L-Valin* werden unter Rückfluß gekocht, bis nach etwa 2 Stdn. alles Valin in Lösung gegangen ist. Beim Abkühlen kristallisiert das Imidazol in farblosen Nadeln aus. Ausbeute 4.25 g (39% d. Th.). Schmp. 159° (aus Benzol). Unlös. in Wasser, 2 *n* NaOH, lösl. in 2 *n* HCl.

$C_{12}H_{14}N_2O$  (202.2) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85 Gef. C 70.72 H 6.86 N 13.62

*2-Phenyl-chinazol-(4)*: Eine Lösung von 3 g (0.02 Mol) *Benzimid säure ester* und 2.74 g (0.02 Mol) *Anthranilsäure* in 10 ccm Äthanol wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es fällt ein Niederschlag aus, der in Äthanol, Äther, Wasser und 2 *n* HCl unlöslich, in 2 *n* NaOH löslich ist. Umkristallisieren aus Methanol zu langen, verfilzten Nadeln. Ausb. 2.3 g (52% d. Th.), Schmp. 238°. Die Substanz wurde durch den Misch-Schmp. mit der aus *Benzimid säure ester* und *Anthranilsäure ester* von FINGER und SCHUPP<sup>10)</sup> dargestellten identifiziert.

$C_{14}H_{10}N_2O$  (222.2) Ber. C 75.65 H 4.54 N 12.61 Gef. C 75.92 H 4.55 N 12.75

---