

FRITZ MICHEEL und HORST HANEKE

Weitere Peptidsynthesen nach dem Oxazolidon-Verfahren, IV^{1,2,3})

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 13. Oktober 1961)

Nach dem Oxazolidon-Verfahren werden weitere Peptide, und zwar mit L-Glutaminsäure, L-Asparaginsäure, L-Serin, Glycin, L-Lysin, L-Cystin und DL-Methionin, synthetisiert. Die optische Aktivität der Produkte bleibt, wie früher bereits mitgeteilt, voll erhalten. Lediglich im Falle der Cystin- und Serinreste kann in geringem Maße Racemisierung eintreten, die sich jedoch bei Einhaltung optimaler Reaktionsbedingungen vermeiden läßt.

Nach dem früher^{1,2)} beschriebenen Verfahren der Peptidsynthese über Oxazolidon-Derivate wurden Peptide folgender Aminosäuren dargestellt: L-Asparaginsäure, L-Serin, DL-Methionin, L-Cystin und L-Lysin. Wertvoll an dem Verfahren ist, daß die optische Aktivität der Aminosäuren erhalten bleibt.

Da die Oxazolidon-(5)-Derivate der *N*-Acyl-L-aminosäuren hohe positive Drehwerte besitzen, konnte deren Bildung im Reaktionsgemisch polarimetrisch verfolgt und auf Grund dieser Messungen die günstigste Reaktionszeit für ihre Gewinnung ermittelt werden. Auf diesem Wege konnte zugleich gezeigt werden, daß lediglich beim *N,N'*-Di-*p*-tosyl-L-cystin und in noch geringerem Maße beim *N-p*-Tosyl-L-serin eine geringfügige Racemisierung der angewandten Aminosäuren stattfindet. Sie läßt sich jedoch durch rechtzeitiges Beenden der Reaktion vermeiden. Die übrigen Aminosäuren zeigen keine Racemisierung. Im einzelnen werden folgende Tosyl-dipeptide synthetisiert:

<i>N-p</i> -Tosyl-L-asparaginy- α -glycin	(III b)	<i>N-p</i> -Tosyl-DL-seryl-glycin	(III d)
<i>N-p</i> -Tosyl-L-seryl-L-glutaminsäure	(III e)	<i>N,N'</i> -Di- <i>p</i> -tosyl-L-cystinyl-diglycin	(IV c)
<i>N-p</i> -Tosyl-DL-methionyl-glycin	(III f)	<i>N^α.N^ε</i> -Di- <i>p</i> -tosyl-L-lysyl-glycin	(III h)

Die angewandten *N*-Tosyl-derivate der Aminosäuren selbst wurden weiterhin als Benzylamide oder Anilide charakterisiert. Da die Abspaltung der *N*-Tosylreste bekannt ist und früher auch von uns an den erhaltenen Peptid-Derivaten durchgeführt wurde²⁾, haben wir darauf verzichtet, sie bei den vorgenannten Beispielen durchzuführen.

Die IR-Spektren aller dargestellten Oxazolidon-(5)-Derivate zeigen eine ausgeprägte Lactonbande bei 1800/cm. Bei der Umsetzung des *N-p*-Tosyl-L-serins wird neben dem an der Hydroxygruppe acetylierten Oxazolidon-(5)-Derivat (II b) mit hohem positiven Drehwert ein Nebenprodukt erhalten, bei dem nicht die Carboxylgruppe, sondern die Hydroxygruppe am Ringschluß beteiligt ist. Es handelt sich

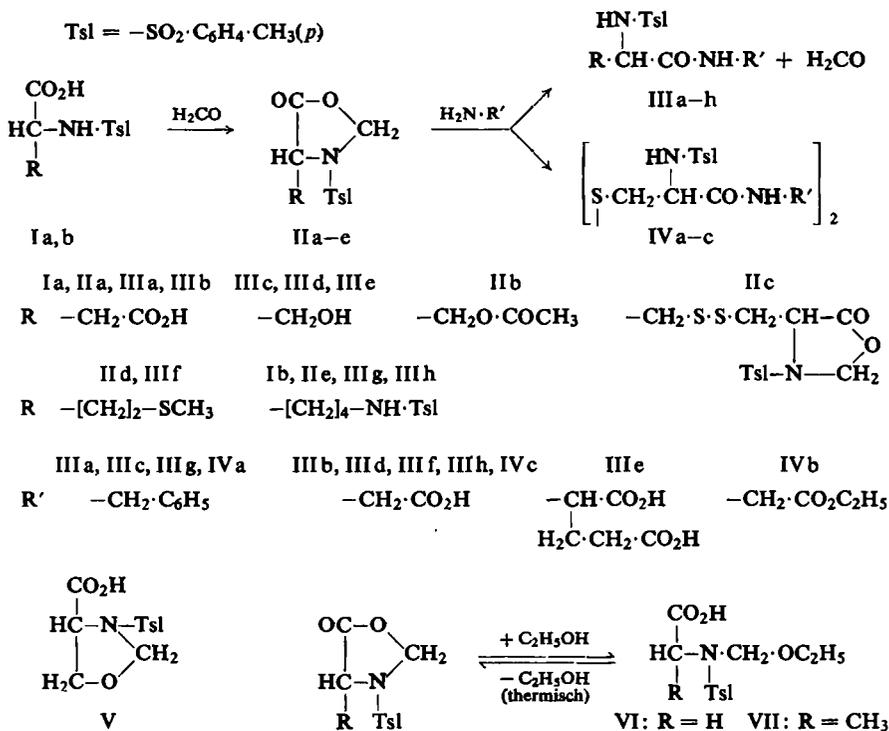
1) I. Mitteil.: F. MICHEEL und S. THOMAS, Chem. Ber. 90, 2906 [1957].

2) II. Mitteil.: F. MICHEEL und H. HANEKE, Chem. Ber. 92, 309 [1959].

3) III. Mitteil.: F. MICHEEL und W. MECKSTROTH, Chem. Ber. 92, 1675 [1959].

um das 3-*p*-Tosyl-4-carboxy-oxazolidin (V), das stark negativ dreht. Das Oxazolidon-(5)-Derivat des $N^\alpha.N^\epsilon$ -Di-*p*-tosyl-L-lysins (IIe) konnte nicht kristallin erhalten werden. Seine Bildung ergab sich aus dem starken Anstieg des im Reaktionsgemisch gemessenen Drehwertes und seinen Umsetzungsprodukten mit Aminen und Aminosäuren.

Die in der I. Mitteil.¹⁾ beschriebene ungewöhnliche Reaktion der Oxazolidon-(5)-Derivate des *N-p*-Tosyl-glycins und -DL-alanins mit Äthanol wurde näher untersucht. In beiden Fällen entsteht die entsprechende *N-p*-Tosyl-*N*-äthoxymethyl-aminosäure (VI, VII). Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist beim Glycinderivat etwa doppelt so groß wie beim Alaninderivat. Beim Erhitzen auf 90–100° i. Vak. bilden VI und VII unter Abspaltung von Äthanol wieder das entsprechende Oxazolidon-(5)-Derivat.



Wir danken dem WIRTSCHAFTSMINISTERIUM DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN und dem FONDS DER CHEMIE für die Unterstützung der Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-p-Tosyl-5-oxo-4-carboxymethyl-oxazolidin (IIa): 1.0 g *N-p-Tosyl-L-asparaginsäure (Ia)* wird in 50 ccm Eisessig heiß gelöst. Nach Zugabe von 500 mg *Trioxan* und dem vierten Teil einer Mischung von 400 mg Acetanhydrid und 8–10 Tropfen Thionylchlorid in 10 ccm Eisessig wird erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Dies wird unter Messung des Drehwertes dieser Lösung in einer entnommenen Probe fortgesetzt, bis letzterer nach ca. 3 Stdn. einen Wert von $[\alpha]_D^{25}$: +4.80° erreicht hat. Während dieser Zeit läßt man den Rest des Gemisches von Acetanhydrid mit Thionylchlorid und Eisessig gleichmäßig zutropfen. Der Eisessig wird dann i. Vak. bei 60 bis 70° Badtemperatur völlig abgedampft und der krist. Rückstand i. Vak. über NaOH getrocknet. Anschließend wird in 20–30 ccm Benzol unter Erwärmen gelöst und unter Zusatz von etwas Aktivkohle vom Ungelösten abfiltriert. Das beim Abkühlen gebildete Kristallisat wird abgesaugt und nochmals aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 800 mg (76% d. Th.). Schmp. 130–131°. $[\alpha]_D^{25}$: +252° ($c = 1$, in Aceton).

$C_{12}H_{13}NO_6S$ (299.3) Ber. C 48.15 H 4.38 N 4.68 Gef. C 48.23 H 4.19 N 4.79

N-p-Tosyl-L-asparaginsäure- α -benzylamid (IIIa): 200 mg *IIa* werden mit 210 mg *Benzylamin* (3 Moll.) und 2–3 ccm Äthanol versetzt. Unter Selbsterwärmung des Gemisches bildet sich eine klare Lösung. Diese wird noch ca. 15 Min. auf 60–70° erhitzt und nach dem Abkühlen mit 10-proz. Salzsäure angesäuert. Darauf fällt ein krist. Produkt aus, das aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 200 mg (80% d. Th.). Schmp. 193°. $[\alpha]_D^{25}$: –30.2° ($c = 1$, in Methanol).

$C_{18}H_{20}N_2O_5S$ (376.4) Ber. C 57.49 H 5.34 N 7.43 Gef. C 57.05 H 5.02 N 7.45

N-p-Tosyl-L-asparaginyll- α -glycin (IIIb): 2.0 g *IIa* werden mit 2.0 g (3 Moll.) frisch destilliertem *Glycin- α -thylester* und 4–5 ccm Äthanol versetzt und 10 Min. auf 60–70° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zur Verseifung der Estergruppen die berechnete Menge 2n NaOH-Lösung und das gleiche Volumen Methanol zugefügt und 1 Stde. bei Raumtemperatur belassen. Man neutralisiert mit 10-proz. Salzsäure und dampft das Methanol i. Vak. ab. Darauf wird mit 10-proz. Salzsäure auf pH 2–3 gebracht. Nach längerem Kühlen kristallisiert das Produkt aus. Es wird wiederholt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.36 g (59% d. Th.). Schmp. 165°. $[\alpha]_D^{25}$: –22° ($c = 1$, in Methanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_7S$ (344.3) Ber. C 45.35 H 4.68 N 8.18 Gef. C 45.54 H 4.70 N 8.03

3-p-Tosyl-5-oxo-4-acetoxymethyl-oxazolidin (IIb): Die Suspension von 3.0 g *N-p-Tosyl-L-serin* in 30 ccm Eisessig wird mit 2 ccm *Acetanhydrid*, 1.0 g *Trioxan* und 7–10 Tropfen Thionylchlorid auf dem Dampfbad erhitzt. Bei häufigem Umschütteln tritt im Laufe von etwa 45 Min. völlige Lösung ein. Anschließend wird noch 2–2½ Stdn. weiter erhitzt, bis der Drehwert der Lösung, im 1-dm-Rohr gemessen, α_D^{25} : +13 bis +14° beträgt. Bei längerem Erhitzen fällt der Drehwert wieder, was zur Racemisierung führt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der verbleibende Sirup mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt. Man läßt unter gelegentlichem Umschwenken 1–2 Stdn. stehen, bis die CO_2 -Entwicklung beendet und das Unlösliche durchkristallisiert ist. Letzteres wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 2.5–2.6 g (70–72% d. Th.). Umkristallisiert wird aus Benzol unter Zusatz von A-Kohle. Ausb. 2.3–2.4 g, rd. 65% d. Th. Schmp. 100–101°. $[\alpha]_D^{25}$: +177° ($c = 0.3$, in Eisessig).

$C_{13}H_{15}NO_6S$ (313.3) Ber. C 49.82 H 4.79 N 4.47 Gef. C 49.99 H 4.67 N 4.38

3-p-Tosyl-4-carboxy-oxazolidin (V): Die bei der Darstellung von IIb erhaltene Hydrogencarbonatlösung wird mit 10-proz. Salzsäure angesäuert (pH 2–3), worauf ein farbloser Sirup ausfällt, der nach einiger Zeit kristallin wird. Man saugt ab und erhält 440–450 mg (12–12.5% d. Th.) eines nahezu reinen Produktes, das aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert

wird. Schmp. 150–152°. $[\alpha]_D^{25}$: –145 bis –146° ($c = 0.5$, in Äthanol), –127° ($c = 0.3$, in Dioxan).

$C_{11}H_{13}NO_5S$ (271.3) Ber. C 48.69 H 4.83 N 5.16 Gef. C 48.32 H 4.73 N 5.84

Mol.-Gew. 264 (nach BECKMANN in Eisessig)

49.2 mg verbrauchten 3.75 ccm $n/20$ NaOH (Phenolphthalein); ber. 3.80 ccm.

N-p-Tosyl-L-serin-benzylamid (IIIc): Versetzt man 300 mg *Ib* mit 200 mg *Benzylamin* (2 Moll.), so entsteht unter lebhafter Erwärmung eine klare Lösung, die noch 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und nach dem Abkühlen mit etwa 5 ccm 10-proz. Salzsäure versetzt wird. Das ausgefallene Produkt erstarrt rasch zu einer krist. Masse, die aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert wird. Ausb. 280 mg (84% d. Th.), Schmp. 136–137°. $[\alpha]_D^{25}$: +12° ($c = 0.6$, in Aceton).

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348.4) Ber. C 58.61 H 5.78 N 8.04 Gef. C 58.37 H 5.65 N 8.05

N-p-Tosyl-DL-seryl-glycin (III d): 2.0 g *Ib* (DL-Verbindung) werden in 6–8 ccm Äthanol suspendiert und mit 1.3 g (2 Moll.) *Glycin-äthylester* versetzt. Nachdem alles gelöst und die Selbsterwärmung abgeklungen ist, wird noch 10–15 Min. auf 70–80° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die berechnete Menge 1 *n* NaOH (9.7 ccm 2 *n* NaOH in Wasser + 9.7 ccm Methanol) zur Verseifung der Estergruppen zugesetzt und 1 Stde. bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird mit 10-proz. Salzsäure neutralisiert, i. Vak. das Methanol abgedampft und auf pH 2–3 angesäuert. Der ausgefallene Sirup wird nach Animpfen kristallin erhalten und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (55% d. Th.). Schmp. 157–158°.

$C_{12}H_{16}N_2O_6S$ (316.3) Ber. C 45.56 H 5.09 N 8.85 Gef. C 45.54 H 5.13 N 8.95

52.0 mg verbrauchten 3.3 ccm $n/20$ NaOH (Phenolphthalein); ber. 3.28 ccm.

N-p-Tosyl-L-seryl-L-glutaminsäure (III e): 1.5 g *Ib* werden mit 2.7 g (3 Moll.) frisch destilliertem *L-Glutaminsäure-diäthylester* und 5 ccm Äthanol 15 Min. auf 70–80° erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 1.2 g NaOH in 15 ccm Wasser und 15 ccm Methanol zugegeben. Man läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, neutralisiert mit 10-proz. Salzsäure und dampft das Methanol i. Vak. ab. Nach dem Ansäuern kristallisiert das Produkt allmählich aus. Ausb. 1.5 g (80% d. Th.). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser erhält man 1.0 g (55% d. Th.) (noch nicht völlig analysenrein). Schmp. 197–198°. $[\alpha]_D^{25}$: +8° ($c = 0.58$, in Äthanol), +23° ($c = 0.48$, in Dioxan).

$C_{15}H_{20}N_2O_8S$ (388.4) Ber. C 46.55 H 5.18 N 7.23 Gef. C 45.17 H 5.39 N 7.43

60.4 mg in Äthanol/Wasser verbrauchten 6.14 ccm $n/20$ NaOH (Phenolphthalein); ber. 6.20 ccm.

L-Bis-[(3-p-tosyl-5-oxo-oxazolidinyl-(4))-methyl]-disulfid (II c): 1.0 g *N,N'-Di-p-tosyl-L-cystin*⁴⁾ wird unter Zusatz von 300 mg *Trioxan* (5 Moll.) in 50 ccm Eisessig gelöst. Der Drehwert der Lösung beträgt dann α_D^{25} : –0.30°. Nach Zugabe von 150 mg Acetanhydrid (1.5 Moll.) und 4–5 Tropfen Thionylchlorid wird 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Der Drehwert ist dann auf α_D^{25} : +2.70° bis +2.85° gestiegen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der krist. Rückstand mit $NaHCO_3$ -Lösung versetzt. Das Ungelöste wird abgesaugt, über P_2O_5 getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert. Nach Trocknen über NaOH erhält man 600–650 mg eines reinen Produktes (58–62% d. Th.), Schmp. 176°. $[\alpha]_D^{25}$: +230° ($c = 0.2$, in Eisessig). Sofern teilweise Racemisierung eingetreten ist, liegt der Drehwert niedriger.

$C_{22}H_{24}N_2O_8S_4$ (572.7) Ber. C 46.22 H 4.20 N 4.89 Gef. C 45.87 H 4.20 N 5.04

⁴⁾ K. BLOCH und H. T. CLARKE, J. biol. Chemistry 125, 281 [1938].

N,N'-Di-*p*-tosyl-*L*-cystin-bis-benzylamid (IVa): 0.5 g *I*lc werden unter Zusatz von 3 ccm Äthanol mit 400 mg Benzylamin (2 Moll.) umgesetzt. Nach der unter Selbsterwärmung stattfindenden Reaktion wird das Gemisch noch 15 Min. auf 70–80° erhitzt und nach dem Abkühlen mit 10-proz. Salzsäure angesäuert. Das als Sirup ausfallende Produkt erstarrt schnell zu einer krist. Masse. Es wird über NaOH getrocknet und zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 400 mg (63 % d. Th.). Schmp. 204°. $[\alpha]_D^{25}$: +118° ($c = 0.2$, in Dioxan).

$C_{34}H_{38}N_4O_6S_4$ (726.9) Ber. C 56.24 H 5.25 N 7.73 Gef. C 55.96 H 5.18 N 7.57

N,N'-Di-*p*-tosyl-*L*-cystinyl-diglycin-diäthylester (IVb): 2.0 g *I*lc werden mit 2.0 g frisch destilliertem Glycin-äthylester in 5 ccm Äthanol umgesetzt. Die unter Erwärmung stattfindende Reaktion wird durch Erhitzen auf 60–70° zu Ende geführt. Nach Stehenlassen über Nacht ist *IV*b aus der Lösung auskristallisiert. Schmp. 183–184° (aus Äthanol). Ausb. 1.55 g (62 % d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +18–19° ($c = 0.7$, in Dioxan).

$C_{28}H_{38}N_4O_{10}S_4$ (718.9) Ber. C 46.77 H 5.33 N 7.79 Gef. C 46.52 H 5.12 N 8.02

N,N'-Di-*p*-tosyl-*L*-cystinyl-diglycin (IVc): 1.0 g *IV*b wird mit einer Mischung von 1 ccm 2*n* NaOH und 2 ccm Methanol 1 Stde. bei Raumtemperatur verseift. Dann wird mit 10-proz. Salzsäure neutralisiert, das Methanol bei Raumtemperatur i. Vak. abgedampft und die Lösung anschließend mit 10-proz. Salzsäure bis pH 2–3 angesäuert. Es fällt ein farbloses Öl aus, das bald kristallin erstarrt. Schmp. 136° (aus Isopropylalkohol/Wasser 1:1). Ausb. 730 mg (78 % d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +144° ($c = 0.43$, in Äthanol).

$C_{24}H_{30}N_4O_{10}S_4$ (662.8) Ber. C 43.51 H 4.56 N 8.44 Gef. C 42.94 H 4.79 N 8.60

3-*p*-Tosyl-5-oxo-4-[2-methylmercapto-äthyl]-oxazolidin (*IId*): Die Lösung von 2.0 g *N*-*p*-Tosyl-*DL*-methionin⁵⁾ in 30 ccm Eisessig wird mit 200 mg Acetanhydrid sowie 300 mg Trioxan und 7 Tropfen Thionylchlorid 3–4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Der beim Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Sirup wird mit gesätt. NaHCO₃-Lösung behandelt; das Reaktionsprodukt bleibt ungelöst zurück. Roh-Ausb. 1.74 g. Schmp. 96–97° (aus Isopropylalkohol). Ausb. 1.34 g (64 % d. Th.).

$C_{13}H_{17}NO_4S_2$ (315.4) Ber. C 49.55 H 5.44 N 4.44 Gef. C 49.65 H 5.39 N 4.73

N-*p*-Tosyl-*DL*-methionyl-glycin (*III*f): Die unter Selbsterwärmung ablaufende Reaktion von 2.0 g *IId* mit 2.0 g frisch destilliertem Glycin-äthylester wird durch Erhitzen auf 70–80° zu Ende geführt. Zur Verseifung der Estergruppen wird ein Gemisch von 10 ccm Äthanol und 10 ccm 2*n* NaOH zugegeben. Man läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, neutralisiert mit 10-proz. Salzsäure, dampft das Äthanol bei Raumtemperatur i. Vak. ab und säuert auf pH 2–3 an. Der ausgefallene Sirup wird durch vorsichtiges Dekantieren von der überstehenden Lösung getrennt, in gesätt. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und aus der filtrierten Lösung mit 10-proz. Salzsäure wieder ausgefällt. *III*f kristallisiert dann schnell und wird aus 40-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 66–67°. Ausb. 1.3 g (57 % d. Th.).

$C_{14}H_{20}N_2O_5S_2$ (360.5) Ber. C 46.65 H 5.58 N 7.77 Gef. C 46.16 H 5.42 N 7.88

N^α.*N*^ε-Di-*p*-tosyl-*DL*-lysin (*Ib*): 1.4 g *N*^α.*N*^ε-Di-*p*-tosyl-*DL*-lysin-butylester⁵⁾ werden in der berechneten Menge eines Gemisches von gleichen Teilen 2*n* NaOH und Methanol gelöst und zur Verseifung 1 Stde. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Methanol wird i. Vak. abgedampft und die Lösung mit 10-proz. Salzsäure auf pH 1–2 gebracht. Der ausfallende amorphe Niederschlag wird durch Dekantieren von der überstehenden Lösung getrennt und in 50-proz. Äthanol gelöst. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels erhält man kristallines Material. Umkristallisiert wird in gleicher Weise aus 50-proz. Äthanol. Schmp. 125–130° (unscharf).

$C_{20}H_{26}N_2O_6S_2$ (454.6) Ber. C 52.84 H 5.76 N 6.16 Gef. C 52.35 H 5.66 N 6.26

⁵⁾ E. W. McCHESENEY und W. K. SWANN, J. Amer. chem. Soc. 59, 1116 [1937].

3-p-Tosyl-5-oxo-4-[4-p-tosylamino-butyl]-oxazolidin (IIe): 5.0 g gut getrocknetes N^{α} . N^{ϵ} -*Di-p-tosyl-L-lysin* in 100 ccm Eisessig werden mit 200 mg *Trioxan*, 300 mg Acetanhydrid und 10 Tropfen Thionylchlorid 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Der Drehwert steigt im Verlaufe der Reaktion von $[\alpha]_D^{25}$: +0.26 auf +5.0° (gemessen in einer jeweils entnommenen Probe im 1-dm-Rohr). Das Lösungsmittel wird jetzt i. Vak. abgedampft und der zurückbleibende Sirup mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht ist eine spröde bräunliche Masse entstanden. Diese wird pulverisiert, auf einer Fritte gut mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. Ausb. 5.3 g (ber. Ausb. 5.15 g). Das Produkt enthält also noch Verunreinigungen. Kristallines Material konnte nicht gewonnen werden.

N^{α} . N^{ϵ} -*Di-p-tosyl-L-lysin-benzylamid (IIIg)*: 1.0 g *IIe* wird mit 0.5 g (ca. 2 Moll.) *Benzylamin* versetzt, worin es sich unter Erwärmung des Gemisches zum größten Teil löst. Durch Zugabe von etwas Äthanol (10 ccm) und kurzes Erhitzen auf dem Dampfbade wird alles in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen wird mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und der ausgefallene Sirup durch Dekantieren abgetrennt. Er wird i. Vak. scharf getrocknet, dann in Essigester gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und die Lösung wieder zum Sirup eingedampft. Dieser wird in Benzol heiß gelöst. Bei langsamem Abkühlen erscheint daraus zunächst ein amorphes, später mit kristallinem Material gemischtes Produkt, bei weiterem Abkühlen erhält man vorwiegend Kristalle. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol wird *IIIg* rein gewonnen. Ausb. 340–345 mg (30% d. Th., berechnet auf eingesetztes *IIe*). Schmp. 143–144°. $[\alpha]_D^{25}$: -10.4° ($c = 1$, in Methanol).

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (543.7) Ber. C 59.55 H 6.15 N 7.74 Gef. C 59.60 H 6.50 N 7.50

N^{α} . N^{ϵ} -*Di-p-tosyl-L-lysyl-glycin (IIIh)*: 4.0 g *IIe* werden mit 3.6 g frisch destilliertem *Glycin-äthylester* 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Estergruppen werden sodann mit der berechneten Menge 1*n* methanolhaltiger Natronlauge verseift (1 Stde. bei Raumtemperatur). Nach Neutralisation mit 10-proz. Salzsäure wird das Methanol i. Vak. bei Raumtemperatur abgedampft und die Lösung mit 10-proz. Salzsäure angesäuert. Durch Dekantieren wird das ausgefallene amorphe Produkt von der Lösung getrennt und in 100 ccm Äthanol/Wasser (1 : 4) heiß gelöst. Beim Abkühlen fällt zunächst etwas Sirup und darauf, nach tagelangem Stehenlassen bei Raumtemperatur, kristallines Material. Durch wiederholtes Lösen und vorsichtiges Abkühlen gelingt es, einen Teil des Sirups kristallin zu erhalten. Auch das gereinigte Produkt besitzt eine ausgesprochene Neigung, mit allen untersuchten Lösungsmitteln sirupartige Konsistenz anzunehmen. Ausb. 700–900 mg (entspr. 15–20% d. Th., ber. auf eingesetztes *IIe*). Schmp. 100–102° (sinternd). $[\alpha]_D^{25}$: -4° ($c = 1$, in Methanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ (514.6) Ber. C 51.60 H 5.66 N 8.22 Gef. C 51.81 H 5.90 N 8.47

N-p-Tosyl-N-äthoxymethyl-glycin (VI): 500 mg *N-p-Tosyl-oxazolidon-(5)*, dargestellt nach MICHEEL und THOMAS¹⁾, Schmp. 121–122°, werden mit 10 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. gekocht. Das Äthanol wird bei Raumtemperatur i. Vak. abgedampft. Es verbleibt ein dünnflüssiger Sirup, der sich unter CO_2 -Entwicklung in gesätt. NaHCO_3 -Lösung löst. Die Lösung wird vorsichtig auf pH 3–4 gebracht, worauf beim Reiben mit dem Glasstab ein feinkristallines farbloses Produkt ausfällt. Dieses wird abgesaugt, die Fritte mehrfach mit Wasser gewaschen und das Produkt über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 500 mg (79% d. Th.). Schmp. 92–93° (aus Benzol/Ligroin).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (287.2) Ber. C 50.17 H 5.97 N 4.88 Gef. C 50.32 H 6.24 N 5.21

52.6 mg verbrauchten in Methanol/Wasser 3.55 ccm *n*/20 NaOH (Phenolphthalein); ber. 3.67 ccm.

Thermische Cyclisierung von VI: 193.8 mg *VI* werden auf dem Dampfbad in einem mit der Wasserstrahlpumpe evakuierten Kölbchen 4 Stdn. erhitzt. Der Gewichtsverlust beträgt

30.1 mg (ber. bei Abspaltung von 1 Mol. Äthanol: 30.9 mg). Der amorphe Rückstand kristallisiert beim Abkühlen. In NaHCO_3 -Lösung ist er unlöslich. Schmp. und Misch-Schmp. mit *N-p-Tosyl-oxazolidon-(5)*: $120-121^\circ$ (aus Benzol/Ligroin).

N-p-Tosyl-N-äthoxymethyl-DL-alanin (VII): Die Lösung von 500 mg *N-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5)*¹⁾ in 10 ccm absol. Äthanol wird 10 Stdn. gekocht. Das Äthanol wird i. Vak. bei Raumtemperatur abgedampft. Der Rückstand ist in gesätt. NaHCO_3 -Lösung bis auf geringe Reste löslich. Letztere bestehen aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt. Die NaHCO_3 -Lösung wird mit 10-proz. Salzsäure bis pH 4 angesäuert, worauf ein amorpher Niederschlag ausfällt, der beim Anreiben kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser unter vorsichtigem Erwärmen ($60-70^\circ$) wird über P_2O_5 bei Raumtemperatur bei 300–400 Torr getrocknet. Ausb. 442 mg (75% d. Th.). Schmp. $58-59^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (301.4) Ber. C 51.81 H 6.36 N 4.65 Gef. C 51.94 H 5.84 N 4.97

Die thermische Cyclisierung von VII erfolgt wie bei VI beschrieben. Das Reaktionsprodukt wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit *N-p-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5)*: $105-106^\circ$. Mit Benzylamin in der üblichen Weise umgesetzt, erhält man *N-p-Tosyl-DL-alanin-benzylamid* in 80-proz. Ausbeute.