

Manfred Augustin

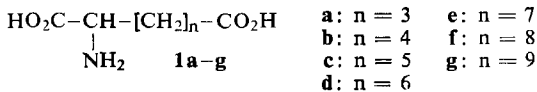
Über 2.5-Diketo-piperazine, III¹⁾

Cyclisierung von höheren DL- α -Aminodicarbonsäurediestern und deren Dipeptidestern zu 2.5-Diketo-piperazinen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Halle-Wittenberg
(Eingegangen am 6. September 1965)

Di- und Monoesterhydrochloride, *N-Z*-Verbindungen, *N-Z*-Monoester sowie die Cu-Chelate von höheren DL- α -Aminodicarbonsäuren der Reihe DL- α -Amino-adipinsäure bis DL- α -Aminododecandisäure werden lückenlos beschrieben. Die Cyclisierung von Dipeptidestern mit *N*-terminalem Glycin führt zu 3-substituierten, die von Aminosäurediestern zu 3.6-disubstituierten 2.5-Diketo-piperazinen.

Die kürzlich beschriebene einfache Synthese der höheren Homologen der Glutaminsäure²⁾ ermöglicht nunmehr eine eingehende Untersuchung dieser Verbindungsklasse. Obwohl bisher nur die α -Amino-adipinsäure (**1a**)³⁾ und die α -Amino-pimelinsäure (**1b**)⁴⁾ in der Natur gefunden werden konnten, ist das Vorhandensein der höheren Homologen nicht unwahrscheinlich.



A. Veresterung höherer DL- α -Aminodicarbonsäuren

Analog Asparagin- und Glutaminsäure lassen sich auch ihre Homologen in Alkoholen mit 2 Mol SOCl₂ in die Diesterhydrochloride und mit 1 Mol SOCl₂ in die Monoesterhydrochloride überführen. Durch die Betainstruktur zwischen NH₂- und benachbarter CO₂H-Gruppe wird mit 1 Mol SOCl₂ die von der NH₂-Gruppe weiter entfernt stehende Carboxylgruppe zuerst verestert. Während die Diesterhydrochloride in guten Ausbeuten entstehen, sinken diejenigen der Monoesterhydrochloride mit steigender C-Zahl. Die Darstellung des α -Amino-dodecandisäure-monomethylester-hydrochlorids (**3g**) führte zu Schwierigkeiten, die sicher auf die recht große Entfernung der beiden Carboxylgruppen und die damit vorhandene geringe Reaktionsfähigkeit zurückzuführen sind. In den Tab. 1 und 2 sind die Esterderivate zusammengefaßt.

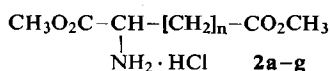
¹⁾ II. Mitteil.: M. Augustin, J. prakt. Chem., im Druck.

²⁾ M. Augustin, Acta chim. Acad. Sci. hung. 46, 85 (1965); Z. Chem. 5, 183 (1965).

³⁾ H. R. V. Arnstein, D. Morris und E. J. Toms, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 35, 561 (1959); J. D' A. Jeffery, E. P. Abraham und G. G. P. Newton, Biochem. J. 75, 216 (1960); H. R. V. Arnstein, M. Artmann, D. Morris und E. J. Toms, ebenda 76, 353 (1960); H. R. V. Arnstein und D. Morris, ebenda 76, 357 (1960).

⁴⁾ A. J. Virtanen und A. M. Berg, Acta chem. scand. 8, 1085 (1954); A. M. Berg und A. J. Virtanen, ebenda 8, 1725 (1954).

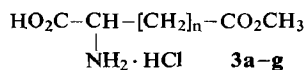
Tab. 1. Diesterhydrochloride



Verb.	n	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
2a	3	Öl	C ₈ H ₁₆ NO ₄]Cl (225.7)	Ber. 42.40	7.07	6.19
				Gef. 41.70	7.34	6.27
2b	4	103–104°	C ₉ H ₁₈ NO ₄]Cl (239.7)	Ber. 45.00	7.50	5.83
				Gef. 44.91	7.53	5.81
2c	5	85–86°	C ₁₀ H ₂₀ NO ₄]Cl (253.7)	Ber. 47.25	7.88	5.51
				Gef. 47.16	7.95	5.46
2d	6	112–113°	C ₁₁ H ₂₂ NO ₄]Cl (267.8)	Ber. 49.30	8.28	5.22
				Gef. 49.10	8.27	5.46
2e	7	114–116°	C ₁₂ H ₂₄ NO ₄]Cl (281.8)	Ber. 51.10	8.51	4.96
				Gef. 50.94	8.55	5.00
2f	8	105–106°	C ₁₃ H ₂₆ NO ₄]Cl (295.8)	Ber. 52.70	8.76	4.73
				Gef. 52.60	8.91	4.84
2g	9	110–111°	C ₁₄ H ₂₈ NO ₄]Cl (309.8)	Ber. 54.28	9.11	4.52
				Gef. 54.17	8.96	4.53

Die Herstellung der Diäthylesterhydrochloride führte in allen Fällen zu öligen Produkten, die auch nach längerer Zeit nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Tab. 2. Monoesterhydrochloride



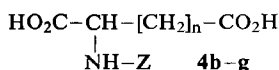
Verb.	n	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
3a	3	166–169°	C ₇ H ₁₄ NO ₄]Cl (211.7)	Ber. 39.60	6.61	6.61
				Gef. 39.43	6.59	6.73
3b	4	213–214°	C ₈ H ₁₆ NO ₄]Cl (225.7)	Ber. 42.40	7.07	6.19
				Gef. 42.31	7.08	6.24
3c	5	171–175°	C ₉ H ₁₈ NO ₄]Cl (239.7)	Ber. 45.00	7.50	5.83
				Gef. 44.89	7.49	5.84
3d	6	215–217° (Zers.)	C ₁₀ H ₂₀ NO ₄]Cl (253.7)	Ber. 47.20	7.88	5.51
				Gef. 47.18	7.66	5.60
3e	7	233–235° (Zers.)	C ₁₁ H ₂₂ NO ₄]Cl (267.8)	Ber. 49.30	8.21	5.22
				Gef. 49.17	8.26	5.27
3f	8	225–226° (Zers.)	C ₁₂ H ₂₄ NO ₄]Cl (281.8)	Ber. 51.00	8.51	4.96
				Gef. 50.97	8.50	5.01
3g	9	236° (Zers.)	C ₁₃ H ₂₆ NO ₄]Cl (295.8)	Ber. 52.60	8.78	4.73
				Gef. 52.43	8.69	4.91

Mit steigender C-Zahl in der homologen Reihe der Monoesterhydrochloride sinkt der prozentuale Anteil der Estergruppierung, die somit keinen entscheidenden Einfluß auf das Gesamtmolekül ausüben kann. Das beweisen die steigenden Schmelzpunkte dieser Verbindungen. Daß es sich um reine Monoesterhydrochloride handelt, wird bewiesen durch fast quantitative Bildung von Aminosäure-monoester-Cu-Chelaten. Die α -CO₂H-Gruppe muß deshalb unverestert sein, sonst könnten diese Chelate nicht entstehen.

B. N-Alkylierungen von höheren DL- α -Aminodicarbonsäuren und deren Monoestern; Cu-Chelate

Die leichte Einführung von N-Schutzgruppen in Asparagin-, Glutamin- und α -Amino-adipinsäure (Aad) ließ auch ähnliche Reaktionen der höheren Homologen vermuten. Die immer größer werdende Anzahl der Methylengruppen beeinflusst in keiner Weise die Reaktionsfähigkeit der NH₂-Gruppe. *Borsook* und Mitarbb.⁵⁾ hatten Benzoyloxycarbonyl(Z)-Aad bereits beschrieben. Wir haben nun die höheren Homologen (Tab. 3) nach dem üblichen Verfahren hergestellt.

Tab. 3. Benzoyloxycarbonyl(Z)-Derivate der α -Aminodicarbonsäuren



Verb.	n	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
4b	4	97–98°	C ₁₅ H ₁₉ NO ₆ (309.3)	Ber. 58.20 Gef. 58.01	6.16 6.18	4.53 4.65
4c	5	117–118°	C ₁₆ H ₂₁ NO ₆ (323.4)	Ber. 59.40 Gef. 59.39	6.50 6.53	4.34 4.36
4d	6	105–106°	C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ (337.4)	Ber. 60.05 Gef. 60.00	6.83 6.84	4.16 4.20
4e	7	101–102°	C ₁₈ H ₂₅ NO ₆ (351.4)	Ber. 61.50 Gef. 61.37	7.12 7.16	3.99 3.97
4f	8	96–97°	C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ (365.4)	Ber. 62.50 Gef. 62.53	7.40 7.46	3.84 3.81
4g	9	100–101°	C ₂₀ H ₂₉ NO ₆ (379.5)	Ber. 63.40 Gef. 63.31	7.65 7.69	3.70 3.74

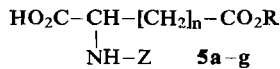
Bei der Einführung des Z-Restes in D-Aad- δ -äthylester hatte bereits *Meister*⁶⁾ auf die schlechte Ausbeute hingewiesen. Bei der Umsetzung der höheren Homologen beobachteten wir ähnliche Erscheinungen, denn die Ausbeuten lagen ebenfalls nur zwischen 15 und 20%, beim Z-DL- α -Amino-dodecandisäure-monomethylester (5g) sogar noch niedriger (Tab. 4).

Durch einstündiges Kochen der DL-Aminodicarbonsäuren mit Cu-Acetat im Molverhältnis 2:1 unter Rückfluß entstanden als amorphe blaue Pulver in fast quantitativer Ausbeute die Cu-Chelate (Tab. 5).

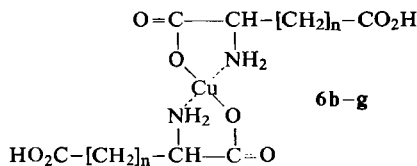
⁵⁾ H. *Borsook*, C. L. *Deasy*, A. J. *Haagen-Smit*, G. *Keighley* und P. H. *Lowy*, J. biol. Chemistry **176**, 1383 (1948).

⁶⁾ A. *Meister*, J. biol. Chemistry **210**, 17 (1954).

Tab. 4. Benzylöxycarbonyl-aminodicarbonsäure-monomethylester



Verb.	n	R	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
5a	3	C ₂ H ₅	97–98°	C ₁₆ H ₂₁ NO ₆ (323.4)	Ber. 59.40 Gef. 59.31	6.50 6.49	4.33 4.37
	3	CH ₃	93–95°	C ₁₅ H ₁₉ NO ₆ (309.3)	Ber. 58.20 Gef. 58.10	6.15 6.17	4.53 4.57
5b	4	CH ₃	Öl	C ₁₆ H ₂₁ NO ₆ (323.4)	Ber. 59.40 Gef. 59.35	6.50 6.48	4.33 4.27
5c	5	CH ₃	110–112°	C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ (337.4)	Ber. 60.60 Gef. 60.49	6.83 6.81	4.16 4.25
5d	6	CH ₃	76–78°	C ₁₈ H ₂₅ NO ₆ (351.4)	Ber. 61.50 Gef. 61.42	7.12 7.14	3.99 3.96
5e	7	CH ₃	88–90°	C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ (365.4)	Ber. 62.50 Gef. 62.47	7.40 7.46	3.84 3.92
5f	8	CH ₃	97–98°	C ₂₀ H ₂₉ NO ₆ (379.5)	Ber. 63.40 Gef. 63.32	7.65 7.66	3.70 3.79
5g	9	CH ₃	104–105°	C ₂₁ H ₃₁ NO ₆ (393.5)	Ber. 64.10 Gef. 64.00	7.89 7.91	3.56 3.56

Tab. 5. DL- α -Aminodicarbonsäure-Cu-Chelate

Verb.	n	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
			C	H	N	Cu
6b	4	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₈ Cu (411.9)	Ber. 40.70	5.82	6.80	15.5
			Gef. 40.63	5.86	6.91	15.3
6c	5	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ Cu (440.0)	Ber. 43.70	6.35	5.35	14.5
			Gef. 43.61	6.38	6.41	14.2
6d	6	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₈ Cu (468.0)	Ber. 46.30	6.82	5.99	13.7
			Gef. 46.20	6.84	6.17	13.4
6e	7	C ₂₀ H ₃₆ N ₂ O ₈ Cu (496.0)	Ber. 48.40	7.15	5.65	12.9
			Gef. 48.37	7.14	5.69	12.8
6f	8	C ₂₂ H ₄₀ N ₂ O ₈ Cu (524.1)	Ber. 50.40	7.64	5.34	12.2
			Gef. 50.20	7.58	5.66	11.8
6g	9	C ₂₄ H ₄₄ N ₂ O ₈ Cu (552.2)	Ber. 52.10	7.95	5.06	11.6
			Gef. 51.40	7.86	5.14	11.4

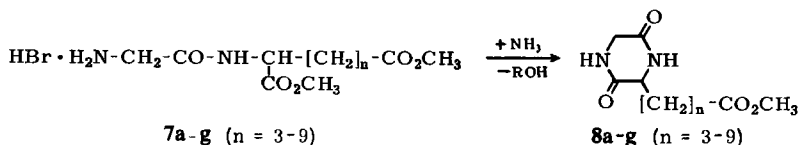
C. Peptidsynthesen mit höheren DL- α -Aminodicarbonsäuren

Die Umsetzung der Dimethylester der Reihe α -Amino-adipinsäure bis -dodecandisäure (1a–g) mit Z-Gly über die gemischten Anhydride oder mit Z-Glycin-[*p*-nitrophenylester] führte in guten Ausbeuten zu den Z-Glycyl-aminodicarbonsäure-dimethylestern. Nach Abspaltung der N-Schutzgruppe mit HBr in Eisessig konnten die Peptidesterhydrobromide 7a–g als ölige Verbindungen erhalten werden.

Am Beispiel der Glycyl- α -amino-korksäure konnte gezeigt werden, daß die freien Dipeptide leicht durch Verseifung des entsprechenden Z-Esters mit $1n$ NaOH in Dioxan und anschließende Abhydrierung der Schutzgruppe gewonnen werden können.

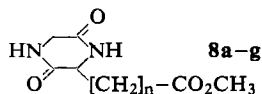
D. Cyclisierung von Dipeptidestern und Diestern höherer DL- α -Aminodicarbonsäuren

Beim Einleiten von Ammoniak in die Suspensionen der Dipeptidester-hydrobromide **7a–g** in absol. Äther bei -20° entstanden die freien Dipeptide, die bereits bei Raumtemperatur durch intramolekularen Ringschluß in die entsprechenden 2.5-Diketo-piperazinester **8a–g** (Tab. 6) übergehen:



Sie wurden durch die Pikrinsäurereaktion⁷⁾, die Molekulargewichtsbestimmung mit *p*-Amino-hexahydrobenzoesäurelactam und durch die IR-Spektren identifiziert.

Tab. 6. 2.5-Diketo-piperazin-carbonsäure-(3)-methylester



Verb.	n	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
				C	H	N
8a	3	186–188°	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ (214.2)	Ber. 50.05 Gef. 49.95	6.54 6.53	13.10 14.20
8b	4	164–165°	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ (228.3)	Ber. 52.60 Gef. 52.15	7.01 7.36	12.30 12.43
8c	5	186–187°	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ (242.3)	Ber. 54.50 Gef. 54.30	7.42 7.38	11.50 11.80
8d	6	171–172°	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ (256.3)	Ber. 56.30 Gef. 55.80	7.81 7.91	10.90 10.95
8e	7	180–182°	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ (270.3)	Ber. 57.70 Gef. 57.41	8.15 8.24	10.40 10.35
8f	8	176–177°	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ (284.4)	Ber. 59.20 Gef. 59.14	8.45 8.44	9.85 9.87
8g	9	180–182°	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₄ (298.4)	Ber. 60.04 Gef. 59.98	8.73 8.84	9.40 9.55

*Ishiyama*⁸⁾ hatte bereits die niederen Homologen mit $n = 1$ und 2 (2.5-Diketo-piperazin-essigsäure-(3)-äthylester und 2.5-Diketo-piperazin- $[\beta]$ -propionsäure-(3)-äthylester) beschrieben. Letztere Verbindung konnte ebenfalls von *Abderhalden*⁹⁾ erhalten werden.

⁷⁾ *T. Sasaki*, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 163 (1921); *E. Abderhalden*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **139**, 197, 202 (1924).

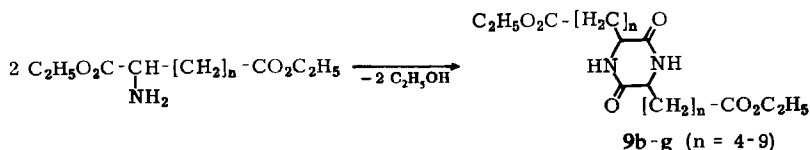
⁸⁾ *T. Ishiyama*, J. Biochemistry [Tokyo] **17**, 285 (1933), C. **1933** II, 397.

⁹⁾ *E. Abderhalden*, Fermentforschung **16**, (N. F. 9), 182 (1940).

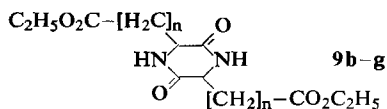
Die Schmelzpunkte und IR-Spektren der höheren Homologen sind denen der niederen ähnlich.

Die Verseifung der Ester gelang sehr leicht mit $1n$ NaOH in Dioxan. Dabei wurde der Diketopiperazinring nicht verändert. Aus 2.5-Diketo-piperazin-[δ -valeriansäure-](3)-methylester (**8b**) z. B. erhielten wir die zugehörige freie Carbonsäure.

Während *E. Fischer* und *Koenigs*¹⁰ aus Asparaginsäure-dimethylester in glatter Reaktion 2.5-Diketo-piperazin-diessigsäure-(3.6)-diäthylester erhielten, führte die gleiche Umsetzung mit Glutaminsäure und α -Amino-adipinsäure (**1a**) unter intramolekularem Ringschluß zum Pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5)-ester¹¹ bzw. Piperidon-(2)-carbonsäure-(6)-ester¹². α -Amino-pimelinsäure-diäthylester und alle höheren Homologen sollten unter den gleichen Bedingungen wiederum die entsprechenden Diketopiperazine ergeben, weil ein intramolekularer Ringschluß durch die immer größer werdende Entfernung zwischen NH_2 und endständiger CO_2H -Gruppe nicht mehr möglich sein sollte. Dies konnte tatsächlich bestätigt werden. Die Abderhaldensche Pikrinsäurereaktion, die Molekulargewichtsbestimmungen mit *p*-Amino-hexahydrobenzoesäurelactam, die Analyseergebnisse und die IR-Spektren sprechen eindeutig für das Vorhandensein von 2.5-Diketo-piperazin-dicarbonsäure-(3.6)-estern:



Tab. 7. 3.6-Bis-[ω -äthoxycarbonyl-alkyl]-2.5-diketo-piperazine



Verb.	n	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
				C	H	N	
9b	4	155–157°	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₆ (370.5)	Ber.	58.50	8.10	7.57
				Gef.	58.41	8.17	7.63
9c	5	175–178°	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₆ (398.5)	Ber.	60.03	8.55	7.00
				Gef.	59.94	8.54	7.11
9d	6	154–156°	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₆ (426.6)	Ber.	61.80	8.89	6.55
				Gef.	61.37	8.85	6.59
9e	7	170–171°	C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₆ (454.6)	Ber.	63.50	9.25	6.17
				Gef.	63.48	9.27	6.26
9f	8	156–161°	C ₂₆ H ₄₆ N ₂ O ₆ (482.7)	Ber.	64.70	9.51	5.80
				Gef.	64.56	9.57	5.83
9g	9	165–167°	C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₆ (510.7)	Ber.	65.80	9.80	5.50
				Gef.	65.58	9.73	5.60

Herrn Prof. Dr. *H. Schubert* danke ich für das rege Interesse an diesen Untersuchungen.

¹⁰ *E. Fischer* und *E. Koenigs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 2858 (1907).

¹¹ *E. Fischer* und *R. Bochner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1332 (1911).

¹² *S. Kanao* und *S. Inagawa*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **48**, 45 (1928); C. **1928** II, 51.

Beschreibung der Versuche

DL- α -Aminodicarbonsäure-dimethylester-hydrochloride (2a—g): 0.02 Mol *DL- α -Aminodicarbonsäure* wurden in 60 ccm absol. *Methanol* suspendiert und bei 0° mit 2.86 ccm (0.04 Mol) *SOCl₂* tropfenweise versetzt. Nach 48 Std. bei Raumtemperatur wurde das *Methanol* i. Vak. abdestilliert, dann wieder in *Methanol* aufgenommen, dieses abdestilliert, der Rückstand erneut in *Methanol* aufgenommen und das *Esterhydrochlorid* mit viel absol. Äther gefällt. Aus *Methanol*/Äther Ausb. 80—90%.

DL- α -Aminodicarbonsäure-monomethylester-hydrochloride (3a—g): Die Suspension von 0.02 Mol *DL- α -Aminodicarbonsäure* in 60 ccm absol. *Methanol* wurde bei -15° (Eis/Kochsalz) mit 1.43 ccm *SOCl₂* (0.02 Mol) tropfenweise versetzt. Nach 25 Min. Stehenlassen bei Raumtemperatur konnten die *Monoesterhydrochloride* sofort mit viel Äther ausgefällt und nach Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht abgesaugt werden. Aus *Methanol*/Äther Ausb. 60—70%, 3g 42%.

Z-DL- α -Aminodicarbonsäuren (4b—g): 0.01 Mol *DL- α -Aminodicarbonsäure* wurden in 5 ccm 2*n* *NaOH* gelöst und bei 0° unter starkem Rühren mit 1.5 ccm *Chlorameisensäure-benzylester* und 2.5 ccm 4*n* *NaOH* gleichzeitig versetzt. Es wurde noch 10 Min. weitergerührt, dann die Lösung ausgeäthert, die wäbr. Phase mit Salzsäure kongosauer gemacht, der Niederschlag abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 50—60%. Umkristallisation aus Essigester/Petroläther.

Z-DL- α -Aminodicarbonsäure-monomethyl(äthyl)ester (5a—g): 4 g *DL- α -Aminodicarbonsäure-monomethyl(äthyl)ester-hydrochlorid* wurden in 60 ccm Wasser gelöst, das 5 g *NaHCO₃* enthält. Unter Rühren wurden 4 g *Chlorameisensäure-benzylester* zutropft und anschließend noch 3 Std. bei 0—5° gerührt. Nach Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht wurde zweimal ausgeäthert und die wäbr. Phase mit 1*n* *HCl* angesäuert. Die zunächst ölig anfallenden Produkte kristallisierten meist nach Aufbewahren der Lösung im Kühlschrank. Ausb. 15—20%. Umkristallisation aus Essigester/Petroläther.

DL- α -Aminodicarbonsäure-Cu-Chelate (6b—g): Zu 10 mMol *DL- α -Aminodicarbonsäure* in 10 ccm Wasser gab man 0.5 g (5 mMol) *Cu-Acetat·H₂O* in 10 ccm Wasser. Nach Kochen unter Rückfluß (1 Stde.) fielen die *Cu-Verbindungen* als blaue, amorphe Pulver aus. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 90—100%.

Glycyl- α -aminodicarbonsäure-dimethylester-hydrobromide (7a—g) (über die gemischten Anhydride): Zu 0.01 Mol *Z-Gly* und 1.4 ccm (0.01 Mol) *Triäthylamin* in 50 ccm absol. THF wurde bei -12° eine Lösung von 0.95 ccm (0.01 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* in 10 ccm absol. THF gegeben und 30 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man nochmals 1.4 ccm (0.01 Mol) *Triäthylamin* dazu und sofort 0.01 Mol *DL- α -Aminodicarbonsäure-dimethylester-hydrochlorid*. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser auf das 3-fache verdünnt, dreimal mit Essigester ausgezogen, die Esterschicht mit Wasser, Hydrogencarbonat und wieder Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat gedrocknet und i. Vak. bis auf ein kleines Vol. eingedampft. Nach Übersichten mit Petroläther setzten sich die Ester als ölige Produkte ab, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Die öligen *Z*-Peptidester wurden nach mehrmaligem Lösen in Essigester und Ausfällen mit Petroläther ohne weitere Reinigung mit 15 ccm *HBr*/Eisessig übergossen und nach Beendigung der *CO₂*-Entwicklung (20 Min.) mit absol. Äther versetzt, wobei die *Dipeptidesterhydrobromide* als gefärbte Öle ausfielen. Nach mehrmaligem Aufnehmen in *Methanol* und Fällen mit absol. Äther konnten ebenfalls keine kristallinen Produkte erhalten werden.

Glycyl- α -amino-korksäure: 3.4 g des öligen *Z-Glycyl- α -amino-korksäure-dimethylesters* in 17 ccm *Dioxan* wurden mit 17 ccm 1*n* *NaOH* (äquimolare Menge) 30 Min. bei Raumtemperatur

gerührt. Nach kurzer Zeit fiel das Natriumsalz des Z-Dipeptids aus, das mit wenig Wasser wieder in Lösung gebracht wurde. Nach Ansäuern mit 1 n HCl fiel das Z-Dipeptid als ölige Emulsion an, die dreimal mit Essigester ausgeschüttelt wurde. Nach Waschen der Esterschicht mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat dampfte man i. Vak. ein, überschichtete mit Petroläther, löste das ölige Z-Dipeptid in 60 ccm 70-proz. Methanol, fügte 0.3 ccm Eisessig und 0.2 g Palladium zu und hydrierte, bis keine CO₂-Entwicklung mehr nachweisbar war. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung i. Vak. eingengt, der Rückstand mit wenig heißem Wasser aufgenommen und sofort mit absol. Äthanol gefällt. Nach einigen Stdn. fiel das freie Dipeptid in Form farbloser Kristalle an. Schmp. 184–186° (Zers.). Ausb. 1.0 g (49%, bez. auf eingesetzten Z-Glycyl- α -amino-korksäure-dimethylester).

C₁₀H₁₈N₂O₅ (246.3) Ber. C 48.80 H 7.31 N 11.40 Gef. C 48.40 H 7.26 N 11.61

Glycyl- α -amino-sebacinsäure-dimethylester-hydrobromid (7e) (über aktivierte Ester): 5.0 mMol (1.41 g) **2e** wurden in 20 ccm absol. Essigester suspendiert und mit 0.7 ccm (5 mMol) Triäthylamin kräftig durchgeschüttelt. Dann wurden 1.15 g (5.0 mMol) Z-Glycin-*[p-nitrophenylester]* zugegeben, die Lösung 48 Stdn. stehengelassen, danach mit 1 n NH₄OH, Wasser, 1 n HCl und wieder Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Esterlösung wurde eingengt und mit Petroläther überschichtet. Nach Abspaltung der Z-Schutzgruppe konnte der freie Dipeptidester wie unten zu **8e** cyclisiert werden.

Glycyl- α -amino-adipinsäure-dimethylester-hydrobromid (7a) (Carbodiimid-Methode): 4.1 g Z-Gly und 3.7 g freier α -Amino-adipinsäure-dimethylester in 25 ccm absol. THF wurden mit einer Lösung von 4 g Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ccm absol. THF versetzt. Schon nach kurzer Zeit fiel der Dicyclohexylharnstoff aus, der nach 24 Stdn. abfiltriert wurde. Nach Abddestillieren von THF i. Vak., Aufnehmen des Rückstandes in Essigester und Überschichten der Lösung mit Petroläther fiel der Z-Glycyl- α -amino-adipinsäure-dimethylester als Öl an.

Nach Abspaltung der N-Schutzgruppe und Cyclisierung konnte **8a** erhalten werden.

2.5-Diketo-piperazin-carbonsäure-(3)-methylester (8a–g): Die öligen Verbindungen **7a–g** wurden jeweils mit absol. Äther übergossen und bei –20° 2 Stdn. unter ständigem Schütteln mit trockenem Ammoniak gesättigt. Das ausgefallene NH₄Cl und das zurückbleibende Öl wurden abgetrennt und die äther. Lösung sofort i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Dabei blieb ein Öl zurück, das schon nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur fest wurde. Die feste Masse kristallisierte man aus Äthanol um. Alle Verbindungen ergaben mit Pikrinsäure und gesätt. Natriumcarbonatlösung die für 2.5-Diketo-piperazine typische intensiv rote Färbung. Die Ninhydrinreaktion war negativ.

2.5-Diketo-piperazin- $[\delta$ -valeriansäure]-(3): 0.228 g (1.0 mMol) **8b** wurden in 5 ccm Dioxan gelöst, mit 1 ccm 1 n NaOH (10 mMol) versetzt und 30 Min. gerührt. Das ausgefallene Natriumsalz wurde mit wenig Wasser in Lösung gebracht, die freie Säure mit 1 n HCl gefällt, der Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Schmp. 210–212° (Zers.). Positive Pikrinsäurereaktion und negative Ninhydrinreaktion.

C₉H₁₄N₂O₄ (214.2) Ber. C 50.04 H 6.55 N 13.09 Gef. C 49.98 H 6.60 N 12.96

3.6-Bis- $[\omega$ -äthoxycarbonyl-alkyl]-2.5-diketo-piperazine (9b–g): 10 mMol DL- α -Amino-dicarbonsäure wurden in 30 ccm absol. Äthanol suspendiert und bei 0° mit 20 mMol (1.43 ccm) SOCl₂ versetzt. Nach 48 Stdn. Stehenlassen wurde der Alkohol i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Äthanol gelöst, dieser wieder abgezogen, der Rückstand nochmals in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit 10 mMol (1.4 ccm) Triäthylamin versetzt. Die freien Aminosäureester wurden mit Äther extrahiert und die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Ab-

dampfen des Äthers i. Vak. blieben die Ester als viskose Öle zurück. Diese wurden anschließend 3 Tage im Ölbad auf 100° erhitzt, wobei der Kolbeninhalt langsam in eine feste Masse überging. Diese wurde in absol. Äther aufgeschlämmt, wobei sich die gefärbten Bestandteile teilweise herauslösten. Dann wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Molekulargewichtsbestimmungen mit *p*-Amino-hexahydrobenzoesäurelactam ergaben die Werte für die 3.6-disubstituierten 2.5-Diketo-piperazinester. Die IR-Spektren zeigten Amid-, Keto- und Esterbanden und waren dem Spektrum des 2.5-Diketo-piperazin-diessigsäure-(3.6)-diäthylesters (Asparaginsäureanhydrid-diäthylester) sehr ähnlich.

[429/65]