

Manfred Rothe und Tibor Tóth (mitbearbeitet von Rosmarie Daser)

Synthese von *N*-Aminoacyl-lactamen und -cyclopeptiden¹⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 18. Juni 1966)

Es werden neue Wege zur Synthese von *N*-Aminoacyl-lactamen und -cyclopeptiden angegeben, die zur Gewinnung mittelgroßer Ringamide und auf dem Polyamidgebiet von Bedeutung sind. Fast quantitative Ausbeuten werden erhalten durch Acylierung von trimethylsilylierten Lactamen und Cyclopeptiden mit *N*-geschützten Aminosäure- und Peptidchloriden oder durch Lactambildung aus aktivierten *N*-geschützten Dipeptiden mit C-terminaler γ - oder δ -Aminosäure. Analog können auch *O*- bzw. *S*-geschützte Hydroxy- und Mercaptoacyl-lactame gewonnen werden. — Die Acylierung der Amidgruppen linearer Peptide gelingt besonders glatt bei den Triphenylmethyl-Derivaten mit Hilfe von Säurechloriden, da die Schutzgruppe den abgespaltenen Chlorwasserstoff aufnimmt und somit Nebenreaktionen vermieden werden.

Hydroxyacyl- und Aminoacyl-lactame und -cyclopeptide besitzen in mehrfacher Hinsicht Interesse. Ihre Umlagerung in Cyclole, Cyclopeptide und -depsipeptide, Lactame und bicyclische Acylamidine wurde in letzter Zeit eingehend untersucht²⁻⁵⁾. Herausragende Beispiele sind die Synthese der Mutterkornalkaloide⁶⁾, die Gewinnung von hochgliedrigen Cyclo-depsipeptiden, z. B. des Antibiotikums Serratamolid, durch Hydroxyacyl-Einlagerung in Diketopiperazine⁷⁾ sowie die Darstellung mittelgroßer Cyclopeptide unter Aminoacyl-Einlagerung in Lactame ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips^{4,5,8,9)}. Aminoacyl-lactame sind außerdem Zwischenprodukte der kationischen¹⁰⁾ und der anionischen¹¹⁾ Lactampolymerisation. Als bifunktionelle Verbindungen können sie am Aminoende mit Lactamen und an der Diacylimid-

¹⁾ Cyclische Peptide XV; XIV. Mittel.: M. Rothe und F. Eisenbeiß, Z. Naturforsch. **21** b, 814 (1966). Kurzmitteilungen zu XV: M. Rothe, Angew. Chem. **74**, 725 (1962) und I. c. ⁴⁾.

²⁾ R. G. Griot und A. J. Frey, Tetrahedron [London] **19**, 1661 (1963).

³⁾ M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov und Z. E. Agadzhanian, Tetrahedron [London] **21**, 3537 (1965); M. M. Shemyakin und V. K. Antonov, Pure appl. Chem. **9**, 75 (1964).

⁴⁾ M. Rothe, K.-D. Steffen und I. Rothe, Angew. Chem. **78**, 390 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 988 (1965).

⁵⁾ G. I. Glover, R. B. Smith und H. Rapoport, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2003 (1965).

⁶⁾ A. Hofmann, H. Ott, R. G. Griot, P. A. Stadler und A. J. Frey, Helv. chim. Acta **46**, 2306 (1963).

⁷⁾ M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. K. Antonov, A. A. Kiryushkin, V. T. Ivanov, V. I. Shchelokov und A. M. Shkrob, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 47.

⁸⁾ M. Rothe und I. Rothe, Makromolekulare Chem. **85**, 307 (1965).

⁹⁾ V. K. Antonov, Ts. E. Agadzhanian, T. R. Telesnina, M. M. Shemyakin, G. G. Dvoryantseva und Yu. N. Sheinker, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 727.

¹⁰⁾ M. Rothe, G. Reinisch, W. Jaeger und I. Schopov, Makromolekulare Chem. **54**, 183 (1962).

¹¹⁾ O. Wichterle, J. Šebenda und J. Kraliček, Fortschr. Hochpolymeren-Forsch. **2**, 578 (1960/61).

gruppierung mit Amino- und Ammoniumgruppen sowie Lactam-Anionen reagieren und stellen deshalb die aktiven Ausgangsstoffe für das Kettenwachstum dar.

Synthese N-geschützter N-Aminoacyl-lactame

Zur Synthese von N-Aminoacyl-lactamen müssen zunächst am Stickstoff blockierte Derivate hergestellt werden, deren Schutzgruppen leicht und ohne Schädigung des besonders gegenüber Alkalien, aber auch wäßrigen Säuren empfindlichen Diacylimidrestes abgespalten werden können. Am besten eignen sich nach unseren Erfahrungen die Benzyloxycarbonyl-, Azido- und Triphenylmethyl-Derivate, die hydrogenolytisch oder acidolytisch in die Aminoverbindungen übergeführt werden können. Die Trityl-Derivate kristallisieren am besten in Form ihrer Hydrochloride; N-Azidoacyl-lactame lassen sich im Ölpumpenvakuum ohne Zersetzung destillieren. Die ebenfalls leicht zugänglichen Phthalylderivate besitzen zur Gewinnung freier N-Aminoacyl-lactame keine Bedeutung, da es nicht gelingt, die Schutzgruppe ohne Angriff auf die Diacylimidgruppe abzuspalten. Die von *Akimova* und *Gavrilov*¹²⁾ auf diesem Wege (aus den Phthalylderivaten mit Hydrazinhydrat) angeblich gewonnenen Aminoacyl-diketopiperazine können deshalb nicht die genannte Struktur besitzen.

Die Darstellung kann durch Acylierung der Lactame mit N-geschützten Aminosäure-chloriden oder -anhydriden erfolgen (vgl. l. c.^{13,14)}), jedoch kommt es wegen der Instabilität der Acylierungsmittel unter Reaktionsbedingungen häufig zu Nebenreaktionen, die stark ausbeutevermindernd wirken oder aber die gewünschte Umsetzung überhaupt nicht eintreten lassen.

Die Reaktion kann bei tiefen Temperaturen (0 bis -20°) in aprotischen Lösungsmitteln¹⁵⁾ bei Gegenwart von tert. Amin als HCl-Acceptor durchgeführt werden (*Methode A*). Gleichzeitig bilden sich jedoch Nebenprodukte, z. B. braune Harze als Folgeprodukte von Ketenen (durch HCl-Abspaltung aus dem Säurechlorid), besonders bei substituierten α -Amino-acylchloriden und mit Triäthylamin. Besser eignet sich das weniger basische Pyridin, das zur Gewinnung von N- α -Aminoacyl- und N- β -Azidoacyl-lactamen verwendet werden kann. Als weitere Nebenprodukte treten Säureanhydride der geschützten Aminosäuren auf, die aus den Säurechloriden und unumgesetzten oder durch Feuchtigkeitsspuren zurückgebildeten Aminosäuren entstehen. Sie sind etwas schwerer löslich als die acylierten Lactame, so daß ihre vollständige Abtrennung problematisch ist (Versuche mit *G. Reinisch*). N-Aminoacyl-diketopiperazine und -cyclopeptide lassen sich wegen der Schwerlöslichkeit der Ausgangsprodukte in indifferenten organischen Lösungsmitteln auf diesem Wege überhaupt nicht gewinnen.

¹²⁾ *L. N. Akimova* und *N. J. Gavrilov*, J. allg. Chem. (russ.) **23**, 335 (1953), C. A. **48**, 3257 (1954); vgl. auch *L. N. Akimova*, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **112**, 1047 (1957), C. A. **51**, 14746 (1957).

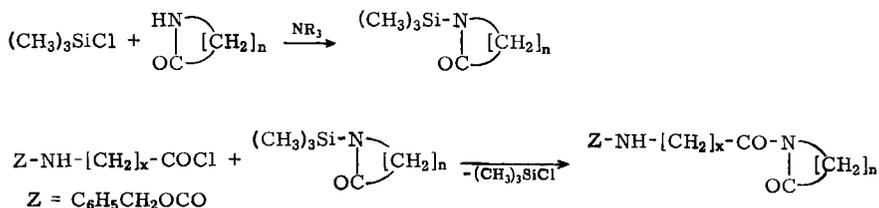
¹³⁾ *Th. Wieland* und *H. Mohr*, Liebigs Ann. Chem. **599**, 222 (1956); *Th. Wieland* und *H. Urbach*, ebenda **613**, 84 (1958).

¹⁴⁾ Kurze Mitteilung über unsere ersten Syntheseversuche: *M. Rothe*, *G. Tomaschewski* und *G. Reinisch*, Chem.-Ztg. **83**, 230 (1959); Angew. Chem. **74**, 725 (1962); Faserforsch. u. Textiltechn. **13**, 43 (1962).

¹⁵⁾ Tetrahydrofuran führt zu Nebenprodukten, die mit den auf NH-Gruppen ansprechenden Sprühreagenzien nicht erfaßbar sind, aber durch stark abweichende Elementaranalysen nachgewiesen werden können.

Ohne Zusatz von tert. Amin lassen sich freie Lactame nur bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten acylieren (*Methode B*), z. B. durch vielstündiges Kochen in aromatischen Kohlenwasserstoffen, bis aller Chlorwasserstoff entfernt ist^{9,13}. Dies ist jedoch nur mit sehr stabilen Säurechloriden, z. B. Azidoacylchloriden, nicht aber Benzoyloxycarbonyl- α -aminosäurechloriden möglich; außerdem werden auch dann nur mäßige Ausbeuten erhalten. Säureanhydride sind viel reaktionsträger, so daß sie nur unter diesen verschärften Bedingungen umgesetzt werden können.

Alle genannten Nachteile werden bei Verwendung von *N*-trimethylsilylierten Lactamen vermieden. Sie sind leicht aus Lactam (bzw. Cyclopeptid) und Trimethylchlorsilan oder Hexamethyldisilazan in hohen Ausbeuten zugänglich^{4,16-18} und reagieren als „aktivierte“ Säureamide (auf Grund der Polarisierung der Si-N-Bindung) schon bei 0° und ohne Basenzusatz mit Säurechloriden unter Abspaltung von Trimethylchlorsilan (*Methode C*), also analog wie silylierte Heterocyclen¹⁶).



Dabei ist es nicht erforderlich, die Säurechloride zu isolieren*), so daß auch sehr instabile Vertreter, wie Benzoyloxycarbonyl-sarkosyl-chlorid, eingesetzt werden können, die schon bei tiefen Temperaturen unter Abspaltung von Benzylchlorid leicht in Leuchssche Körper übergehen. Die Ausbeuten an dünn-schichtchromatographisch reinen Produkten betragen 85–95% und liegen damit etwa doppelt so hoch wie bei der Acylierung freier Lactame; Nebenprodukte, die bei jenem Verfahren auftreten, können wegen des fehlenden Aminzusatzes nicht entstehen.

Schließlich eignet sich die Methode auch zur Darstellung der bisher unbekanntenen *N,N'*-Bis-aminoacyl-diketopiperazine, da silylierte Cyclopeptide in indifferenten Lösungsmitteln – sogar in Äther – leicht löslich sind und sich zur Reinigung i. Vak. destillieren lassen. Alle Silylderivate sind, besonders in Lösung, sehr hydrolyseempfindlich.

Die erwähnten Methoden können auch zur Acylierung von einfachen Amidien sowie amino- und carboxyl-geschützten linearen Peptiden dienen. Besonders glatt lassen sich Triphenylmethyl-peptide an der Säureamidgruppe bereits bei Raumtemp. acylieren (*Methode D*). Ein Zusatz von tert. Amin oder die Überführung in das Silylderivat ist nicht erforderlich, da die Tritylaminogruppe des geschützten Peptids

*) Z-Glycyl-lactame werden besser mit isoliertem Säurechlorid gewonnen.

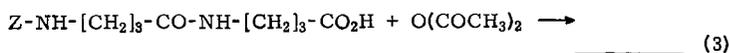
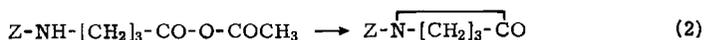
16) L. Birkofer und A. Ritter, *Angew. Chem.* **77**, 414 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 417 (1965).

17) K. Rühlmann und B. Rupprich, *Liebigs Ann. Chem.* **686**, 226 (1965).

18) M. Rothe, H. Boenisch und D. Essig, *Makromolekulare Chem.* **91**, 24 (1966).

basische Eigenschaften besitzt und den abgespaltenen Chlorwasserstoff addieren kann. Andererseits kann eine Acylierung an dieser Endgruppe, die zur Kettenverlängerung und nicht zur Verzweigung führen würde, trotz ihrer größeren Basizität aus sterischen Gründen nicht eintreten, da der raumfüllende Tritylrest den Aminostickstoff vollständig abschirmt. Dies läßt sich chromatographisch zeigen, da die Acylierungsansätze nach Detritylierung und vorsichtiger Hydrolyse keine Spur an höheren Peptiden enthalten, sondern nur Aminosäuren und kürzere Peptide, die durch Spaltung an der Acylamidgruppe entstanden sind (Versuche z. T. mit *K. Gehrke*).

Die Einführung von γ -Aminobuttersäure- und δ -Aminovaleriansäure-Seitenketten durch Acylierung der Lactame gelingt nicht mit den Benzyloxycarbonylamino-säurechloriden. Diese sind nämlich besonders instabil und gehen schon bei tiefen Temperaturen (-25°) spontan unter Ringschluß in *N*-Benzyloxycarbonyl-lactame über. In gleicher Weise reagiert Acetanhydrid, wobei intermediär ein gemischtes Anhydrid entsteht.



Überträgt man diesen Lactamringschluß auf die entsprechenden Benzyloxycarbonyl-dipeptide, so erhält man ganz analog die *N*-Aminoacyl-lactame (*Methode E*). In dieser Weise läßt sich also die Synthese durch Lactamacylierung umgehen, wenn die betreffenden Säurechloride bei Reaktionstemperatur nicht existenzfähig sind.

Dagegen läßt sich der 7-gliedrige Caprolactamring auf diesem Wege nur unter drastischen Bedingungen schließen, z. B. beim Erhitzen von Benzolsulfonyl-aminocaproylchlorid i. Vak. auf 125° (Versuche mit *G. Reinisch*).

Die leichte Lactambildung von *N*-Acyl- γ - und - δ -aminocarbonsäuren durch Einwirkung von Thionylchlorid ist im Falle der Benzoylderivate bereits von *Kanewskaja*¹⁹⁾ beobachtet worden. In der Peptidchemie spielt der glatte Übergang von *N*-substituierten Glutaminsäurederivaten mit wasserabspaltenden Mitteln in *N*-Acyl-pyrrolidonderivate bei der Gewinnung von Glutamylpeptiden eine wichtige Rolle²⁰⁻²³⁾.

In gleicher Weise (Methoden C und E) lassen sich auch geschützte *N*-Hydroxyacyl- und *N*-Mercaptoacyl-lactame gewinnen, z. B. Benzyloxyacyl- und Triphenylmethylmercaptoacyl-lactame, die als Ausgangsprodukte für *O*- und *S*-Cyclole dienen können.

19) *S. G. Kanewskaja*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 266 (1936).

20) *A. R. Battersby* und *J. C. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2076; *A. R. Battersby* und *J. J. Reynolds*, ebenda **1961**, 524.

21) *D. W. Clayton*, *G. W. Kenner* und *R. C. Sheppard*, J. chem. Soc. [London] **1956**, 371.

22) *K. Poduska* und *J. Rudinger*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **22**, 1283 (1957).

23) *J. M. Swan* und *V. du Vigneaud*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3110 (1954).

In Tab. 1 ist eine Reihe der von uns auf den verschiedenen Wegen dargestellten *N*-geschützten Aminoacyl-lactame mit ihren Eigenschaften und Ausbeuten zusammengestellt.

Tab. 1. Darstellung und Eigenschaften *N*-geschützter *N*-Aminoacyl-lactame und -cyclopeptide

Nr.	Verbindung ^{a)}	Schmp. Sdp./Torr (aus ^{**})	Synthesemethode	Ausb. %	R_F -Wert ***)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
							Ber.	Gef.		
1	Z-Gly-BL	133° (EE)	A	50 ^{a)}	0.66	$C_{14}H_{16}N_2O_4$ (276.3)	C	60.86	C	60.95
			C	95			H	5.84	H	5.90
			E	91			N	10.14	N	10.00
2	Z-DL-Ala-BL	137–139° (EE)	C	73	0.72	$C_{15}H_{18}N_2O_4$ (290.3)	C	62.06	C	61.91
			H	6.25			H	6.30		
			N	9.65			N	9.57		
3	Z-Sar-BL	99° (EE)	C	86	0.66	$C_{15}H_{18}N_2O_4$ (290.3)	C	62.06	C	61.99
			H	6.25			H	6.39		
			N	9.65			N	9.52		
4	Z-β-Ala-BL	94.5° (EE)	A	58 ³⁾	0.68	$C_{15}H_{18}N_2O_4$ (290.3)	C	62.06	C	62.28
			C	95			H	6.25	H	6.37
			E	95			N	9.65	N	9.44
5	β-Azido-propionyl-BL	Öl 111°/0.1	A	49	0.67	$C_7H_{10}N_4O_2$ (182.2)	C	46.15	C	46.20
			B	78			H	5.53	H	5.80
			C	94			N	30.75	N	31.07
6	γ-Azido-butryl-BL	Öl ^{5, 8)} 118°/0.1 n_D^{20} 1.5081	A	78	0.72	$C_8H_{12}N_4O_2$ (196.2)	C	48.97	C	49.13
			B	93			H	6.17	H	6.39
			C	92			N	28.56	N	28.24
7	Z-ε-Acap-BL	44° (Ä)	A	55 ^{b)}	0.74	$C_{18}H_{24}N_2O_4$ (332.4)	C	65.04	C	64.96
			B	89			H	7.28	H	7.23
			E	88			N	8.43	N	8.50
8	Z-Gly-VL	58° (Ä)	C	82	0.65	$C_{15}H_{18}N_2O_4$ (290.3)	C	62.06	C	62.31
			H	6.25			H	6.14		
			N	9.65			N	9.74		
9	Z-Sar-VL	107–108° (EE)	C	84	0.65	$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.4)	C	63.14	C	62.88
			H	6.62			H	6.62		
			N	9.21			N	9.06		
10	Z-β-Ala-VL	60° (Ä)	A	68 ³⁾	0.68	$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.4)	C	63.14	C	63.34
			E	98			H	6.62	H	6.84
			C	88			N	9.21	N	9.05
11	Z-Gly-CL	87° (EE)	A	44 ^{a)}	0.74	$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.4)	C	63.14	C	63.31
			B	80			H	6.62	H	6.62
			C	80			N	9.21	N	9.00
12	Azido-acetyl-CL	46–47° (Ä)	A	88	0.70	$C_8H_{12}N_4O_2$ (196.2)	C	48.97	C	49.19
			B	77			H	6.17	H	6.23
			C	93			N	28.56	N	28.29
13	Z-Sar-CL	75° (Ä)	C	95	0.75	$C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318.4)	C	64.13	C	63.96
			H	6.97			H	7.02		
			N	8.80			N	8.63		
14	Z-β-Ala-CL	61° (Ä)	A	50 ³⁾	0.73	$C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318.4)	C	64.13	C	63.89
			C	91			H	6.97	H	7.00
			N	8.80			N	8.63		
15	β-Azido-propionyl-CL	Öl 128–129°/0.1	B	81	0.74	$C_9H_{14}N_4O_2$ (210.2)	C	51.43	C	51.24
			C	99			H	6.71	H	6.86
			N	26.66			N	26.89		
16	Z-ε-Acap-CL	Öl n_D^{20} 1.5277	A	78 ^{a)}	0.73	$C_{20}H_{28}N_2O_4$ (360.5)	C	66.64	C	66.63
			B	95			H	7.83	H	7.90
			C	95			N	7.77	N	7.58
17	Z-ω-Aund-CL	54° (EE/PÄ)	C	95	0.77	$C_{25}H_{38}N_2O_4$ (430.6)	C	69.74	C	69.48
			H	8.90			H	8.80		
			N	6.51			N	6.42		
18	ω-Azido-undecoyl-CL	Öl n_D^{20} 1.4921	A	86	0.78	$C_{17}H_{30}N_4O_2$ (322.5)	C	63.31	C	63.06
			H	9.38			H	9.33		
			N	17.37			N	17.42		
19	<i>o</i> -Nitro-benzoyl-CL	120° (C ₆ H ₁₂)	A ^{a)}	79	0.74	$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.3)	C	59.53	C	59.73
			C	82			H	5.38	H	5.57
20	<i>m</i> -Nitro-benzoyl-CL	120° (C ₆ H ₁₂)	A ^{a)}	78	0.72	$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.3)	C	59.53	C	59.33
			B	78			H	5.38	H	5.31
			C	78			N	10.68	N	10.47

Tab. 1 (Fortsetzung)

Nr. Verbindung*)	Schmp. Sdp./Torr (aus**)	Synthese- methode	Ausb. %	R _F -Wert ***)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse			
						Ber.	Gef.		
21 <i>p</i> -Nitro- benzoyl-CL	105,5° (C ₆ H ₁₂)	A C	88 82	0,74	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ (262,3)	C	59,53	C	59,45
						H	5,38	H	5,45
						N	10,68	N	10,39
22 Bis-[Z-Gly]- Gly-Anhydrid	159° (EE)	C	62	0,52	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₈ (496,5)	C	58,06	C	58,19
						H	4,87	H	4,96
						N	11,29	N	11,37
23 Z-Gly- Gly-Sar- Anhydrid	187° (EE)	C	60	0,48	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₅ (319,3)	C	56,43	C	56,40
						H	5,38	H	5,60
						N	13,16	N	12,85
24 Bis-[Tr-ε- Acap]-ε-Acap- OBzl · 2 HCl	92–94° (THF/PÄ)	D ²⁹⁾	84	0,74	C ₆₃ H ₇₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ (1005,2)	Cl	7,05	Cl	7,35
						N	4,18	N	4,17
25 Tr-thiogly- kolyl-BL	156° (EE)	C	65	0,76	C ₂₅ H ₂₃ NO ₂ S (401,5)	C	74,79	C	74,96
						H	5,77	H	5,80
						N	3,49	N	3,48
						S	7,99	S	7,97
26 Tr-thiopro- pionyl-BL	127° (EE)	C	78	0,75	C ₂₆ H ₂₅ NO ₂ S (415,6)	C	75,14	C	75,24
						H	6,06	H	6,19
						N	3,37	N	3,18
						S	7,72	S	7,66
27 Z-BL	Öl n _D ²⁰ 1,5462 147°/0,1	E	99	0,66	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ (219,2)	C	65,75	C	65,77
						H	5,98	H	6,12
						N	6,39	N	6,26

Abkürzungen: *) Sar = Sarkosyl-, ε-Acap = ε-Amino-caproyl-, ω-Aund = ω-Amino-undecoyl-, BL = Butyrolactam, VL = Valerolactam, CL = Caprolactam; Z = Benzyloxycarbonyl-, Tr = Trityl-, Bzl = Benzyl.

**) EE = Essigester, Ä = Äther, PÄ = Petroläther, THF = Tetrahydrofuran.

***) Laufmittel A (s. experimenteller Teil).

a) Mit G. Reinisch und D. Essig.

b) G. Reinisch, Faserforsch. u. Textiltechn. 15, 472 (1964).

Freie N-Aminoacyl-lactame

Aus den N-blockierten Aminoacyl-lactamen muß abschließend die Schutzgruppe abgespalten werden, z. B. durch katalytische Hydrierung bei Gegenwart von Säuren in Methanol oder in Eisessig als Lösungsmittel oder aber mit HBr in Eisessig unter Bildung der entsprechenden Aminalsalze. ω-Azido-acyl-lactame lassen sich im Gegensatz zu den α-Azido-acylverbindungen¹³⁾ nicht mehr mit HBr in die Amine überführen; vielmehr wird schon bei –70° momentan und quantitativ aller Stickstoff in elementarer Form und als NH₄Br aus dem Molekül herausgespalten.

Schließlich lassen sich Lactame sogar mit freien Aminosäurechloriden in Form ihrer Hydrochloride in der beschriebenen Weise in Methylenchlorid bei Raumtemp. oder in der Schmelze bei 100° acylieren. Neben den gewünschten N-Aminoacyl-lactam-hydrochloriden entstehen dann jedoch bei längeren Reaktionszeiten und höheren Temperaturen auch höhere N-Oligoaminoacyl-lactame. Ihre Bildung ist so zu erklären, daß das überschüssige, schwach basische Lactam aus den N-Aminoacyl-lactam-Salzen oder den Aminoacylchlorid-Salzen das Amin z. T. in Freiheit setzt, das nunmehr von einem weiteren Säurechloridmolekül acyliert werden kann.

Viele N-Aminoacyl-lactame sind nur in Form ihrer Ammoniumsalze stabil und erleiden im alkalischen und neutralen Gebiet Umlagerung unter Aminolyse der Diacylimidgruppierung. In bestimmten Fällen findet sogar bei Gegenwart von Chlorwasserstoff Reaktion statt. Hierüber soll gesondert berichtet werden (vgl. l. c.⁴⁾). Bei tiefen Temperaturen sind aber auch verschiedene freie aliphatische N-Aminoacyl-lactame

einige Zeit beständig, wie sich aus der positiven Hydroxamsäurereaktion und der Aminogruppentitration ergibt. Sehr beständig sind bestimmte Vertreter mit aromatischer Seitenkette, z. B. *N*-[*m*- und *p*-Amino-benzoyl]- ϵ -caprolactam. Letzteres läßt sich sogar ohne wesentliche Zersetzung aus heißem Wasser umkristallisieren. Diese Verbindungen können ebenfalls über die Benzyloxycarbonylderivate oder die Nitrobenzoyl-lactame erhalten werden.

N-Aminoacyl-lactam-Salze sind meist gut kristallisiert, aber hygroskopisch. Beständige, wasserunlösliche Derivate stellen die Tetraphenylborate dar, die zur Isolierung von oligomeren *N*-Aminoacyl-lactamen aus kationischen und anionischen Lactampolymerisaten dienen können^{10,18}).

Tab. 2 enthält einige der in dieser Weise erhaltenen *N*-Aminoacyl-lactame und ihre Salze.

Tab. 2. Eigenschaften freier *N*-Aminoacyl-lactame und ihrer Salze

Nr. Verbindung*)	Schmp.	Umkrist. aus**)	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen	
					Ber.	Gef.
1 Gly-BL·HCl	187°	Me/Ä	78	C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl (178.6)	C 40.35 H 6.21 N 15.69 Cl 19.85	C 40.32 H 6.34 N 15.49 Cl 20.03
2 Sar-BL·HCl	152°	Me/Ä	46	C ₇ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl (192.7)	C 43.63 H 6.80 N 14.54 Cl 18.40	C 43.54 H 6.86 N 14.51 Cl 18.06
3 ϵ -Acap-BL·HCl	138–139°		91a)	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ Cl (234.7)	C 51.18 H 8.16 N 11.94 Cl 15.11	C 50.92 H 8.01 N 11.72 Cl 14.91
4 Gly-VL·HCl	127°	Me/Ä	53	C ₇ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl (192.7)	C 43.63 H 6.80 N 14.54 Cl 18.40	C 43.32 H 6.94 N 14.18 Cl 18.01
5 ϵ -Acap-CL·HCl	107–108°		75	C ₁₂ H ₂₃ N ₂ O ₂ Cl (262.8)	N 10.66 Cl 13.49	N 10.38 Cl 13.27
6 <i>m</i> -Amino-benzoyl-CL	152°	CH ₂ Cl ₂ /Ä	57b)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232.3)	C 67.22 H 5.94 N 12.06	C 67.09 H 6.87 N 11.88
7 <i>p</i> -Amino-benzoyl-CL	156°	H ₂ O	81	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232.3)	C 67.22 H 6.94 N 12.06	C 67.41 H 6.96 N 12.15

Abkürzungen: *) Sar = Sarkosyl-, ϵ -Acap = ϵ -Amino-caproyl-, BL = Butyrolactam, VL = Valerolactam, CL = Caprolactam.

**) Me = Methanol, Ä = Äther.

a) Vgl. G. Reinisch, Faserforsch. u. Textiltechn. 15, 472 (1964).

b) Mit G. Reinisch und D. Essig.

Vorliegende Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie mit Sachmitteln unterstützt.

M. R. dankt den Farbwerken Hoechst AG für die Gewährung des Karl Winnacker-Stipendiums. T. T. bedankt sich für ein Stipendium aus der Hermann Schlosser-Stiftung.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztisch nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. Analysenpräparate wurden 3 Stdn. bei 10^{-2} Torr und 40° unterhalb des Schmp. getrocknet, maximal bei 110° . Zur Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgel G (Merck) und folgende Laufmittel²⁴⁾:

A = *n*-Butanol/Aceton/Eisessig/verd. Ammoniak (1 : 4)/Wasser (3.5 : 1.5 : 1 : 1 : 2)

B = *n*-Butanol/Eisessig/verd. Ammoniak (1 : 4)/Wasser (6 : 1 : 1 : 2).

Für *N*-geschützte Aminoacyl-lactame eignet sich besonders Laufmittel B, für die freien Verbindungen und ihre Salze Laufmittel A. Zum Sichtbarmachen dienten Joddampf²⁵⁾, tert.-Butylhypochlorit²⁶⁾, Ninhydrin und die Hydroxamsäurereaktion. Im letzten Fall wurde zunächst mit einer Mischung gleicher Vol. der Lösungen von 6.95 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1*n*) und 6.2 g KOH (1.1*n*) in je 100 ccm Methanol, die vom KCl abfiltriert war, besprüht und nach dem Verdunsten des Methanols mit 1.5-proz. FeCl_3 -Lösung in *n* HCl entwickelt (vgl. l. c.²⁷⁾).

Azidoacylchloride

Darstellung nach *Wieland* und *Hennig*²⁸⁾ aus den *Halogencarbonsäuren* mit NaN_3 und anschließend mit SOCl_2 . Farblose Flüssigkeiten; im einzelnen wurden dargestellt:

*Azidoacetylchlorid*²⁸⁾: Sdp.₁₁ 37° .

β -*Azido-propionylchlorid*: Sdp.₁₂ $68-69^\circ$, Ausb. 88 %.

$\text{C}_3\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ (133.5) Ber. Cl 26.55 N 31.47 Gef. Cl 26.23 N 31.64

γ -*Azido-butyrylchlorid*: Sdp.₁₃ 88° , Ausb. 96 %.

$\text{C}_4\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ (147.6) Ber. Cl 24.02 N 28.47 Gef. Cl 24.20 N 28.31

ϵ -*Azido-caproylchlorid*²⁹⁾: Sdp._{0.5} 76° , Ausb. 78 %.

ω -*Azido-undecylsäurechlorid*: Sdp.₁ $134-135^\circ$, Ausb. 66 %.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (245.8) Ber. Cl 14.43 N 17.10 Gef. Cl 14.63 N 17.28

N-Trimethylsilyl-lactame

Je 0.1 Mol *Lactam* bzw. *Diketopiperazin* und *Triäthylamin* werden in 400 ccm absol. Benzol oder Äther unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt und innerhalb von 2 Stdn. mit 1.0 Mol *Trimethylchlorsilan* tropfenweise versetzt. Anschließend wird noch 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht; bei Laurinlactam und Glycinanhydrid wird die Reaktionszeit zweckmäßig auf 15 Stdn. verlängert. Nach Absaugen unter strengem Feuchtigkeitsausschluß wird i. Vak. unter N_2 fraktioniert destilliert.

N-Trimethylsilyl-pyrrolidon-(2)³⁰⁾: Sdp.₁₂ 90° , Ausb. 85 %.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NOSi}$ (157.3) Ber. C 53.45 H 9.61 N 8.90 Gef. C 53.76 H 9.69 N 8.61

N-Trimethylsilyl- δ -valerolactam¹⁷⁾: Sdp.₁₂ 84° , Ausb. 85 %.

N-Trimethylsilyl- ϵ -caprolactam¹⁷⁾: Sdp.₁₁ 106° , Ausb. 81 %.

²⁴⁾ E. Ehrhardt und F. Cramer, J. Chromatogr. [Amsterdam] 7, 405 (1962).

²⁵⁾ G. Brante, Nature [London] 163, 651 (1949); G. C. Barrett, ebenda 194, 1171 (1962).

²⁶⁾ R. H. Mazur, B. W. Ellis und P. S. Cammarata, J. biol. Chemistry 237, 1619 (1963).

²⁷⁾ M. Rothe, H. Boenisch und W. Kern, Makromolekulare Chem. 67, 90 (1963).

²⁸⁾ Th. Wieland und H. J. Hennig, Chem. Ber. 93, 1236 (1960).

²⁹⁾ M. Rothe und K. Gehrke, Makromolekulare Chem. 83, 1 (1965).

³⁰⁾ Röhm & Haas Co. (Erf.: M. J. Hurwitz und P. L. de Beneville), Amer. Pat. 2876234 v. 3. 3. 1959, C. A. 53, 12238 (1959).

N-Trimethylsilyl- ω -caprylolactam: Sdp.₁₁ 117°, Ausb. 83%.

C₁₄H₂₃NOSi (213.4) Ber. C 61.91 H 10.86 N 6.56 Gef. C 62.06 H 10.76 N 6.30

N-Trimethylsilyl- ω -laurinolactam: Sdp._{0.2} 118°, Ausb. 30%.

C₁₅H₃₁NOSi (269.5) Ber. C 66.86 H 11.59 N 5.19 Gef. C 66.78 H 11.53 N 5.48

N,N'-Bis-trimethylsilyl-glycin-anhydrid¹⁷⁾: Schmp. 90°, Sdp.₁ 98°, Ausb. 77%.

N-Trimethylsilyl-glycyl-sarkosin-anhydrid: Schmp. 46–48°, Sdp._{0.4} 114°, Ausb. 79%.

C₈H₁₆N₂O₂Si (200.3) Ber. N 14.01 Gef. N 14.18

Synthese *N*-geschützter *N*-Aminoacyl-lactame

Methode A. *Acylierung von Lactamen mit N-geschützten Aminosäurechloriden und tert. Amin*: Zu einer magnetisch gerührten Lösung bzw. Suspension von 0.03 Mol *Lactam* in 30 ccm absol. Äther werden bei 0° 0.03 Mol *Säurechlorid* in 30 ccm absol. Äther getropft, auf –15° abgekühlt und ohne Rücksicht auf einen evtl. gebildeten Niederschlag von Lactamhydrochlorid (aus Spuren HCl im Säurechlorid) 0.033 Mol *Triäthylamin* in 10 ccm absol. Äther in 5 Min. zugetropft, wobei die Temp. nicht über –10° steigen soll. Nun wird noch 1 Stde. bei –15° und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und zwecks vollständiger Umlagerung von zunächst gebildetem *O*-Acylderivat noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch soll stets pH 8 haben. Aufarbeitung nach Methode C. Überschüss. *Lactam* läßt sich aus äther. Lösung durch mehrfaches Ausschütteln mit kleinen Mengen Wasser entfernen. Mitgebildetes Acylaminosäure-anhydrid kristallisiert häufig zum größten Teil beim Stehenlassen der äther. Lösung in der Kühltruhe (–15°) aus und kann abgesaugt werden.

Bei der Gewinnung von geschützten *N*- α -Aminoacyl-lactamen und von *N*- β -Azidoacyl-lactamen muß das Triäthylamin durch das schwächer basische Pyridin ersetzt werden, um Verharzung zu vermeiden.

Methode B. *Acylierung von Lactamen mit N-geschützten Aminosäurechloriden ohne tert. Amin*: Je 0.03 Mol *Lactam* und *Azidosäurechlorid* werden in 30 ccm absol. Toluol oder Xylol 12–15 Stdn. unter Rückfluß gekocht, bis der Chlorwasserstoff praktisch entfernt ist. Die meist bräunlich gefärbte Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand nach Aufnehmen mit Äther oder Essigester mehrfach mit kaltem Wasser, 10-proz. KHCO₃-Lösung und erneut Wasser ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

Methode C. *Acylierung von N-Trimethylsilyl-lactamen und -cyclopeptiden mit N-geschützten Aminosäurechloriden*: 0.06 Mol über P₂O₅ getrocknete *N*-geschützte *Aminocarbonsäure* werden in 70 ccm absol. Äther gelöst bzw. suspendiert, bei –15° mit 0.063 Mol *PCl₅* versetzt und bis zur klaren Lösung magnetisch gerührt (30–45 Min.). *N*-Substituierte ω -Aminosäuren können auch bei 0° umgesetzt werden. Dann werden Äther und HCl im Rotationsverdampfer i. Vak. ohne Erwärmung abgezogen, mit vorgekühltem Äther wieder aufgenommen und erneut abgedampft. Nun wird in 100 ccm kaltem Äther gelöst und unter magnetischem Rühren bei 0° oder Raumtemp. in 100 ccm einer absol. äther. Lösung von 0.066 Mol *N*-Trimethylsilyl-*lactam* bzw. -*cyclopeptid* schnell eingetropft, wobei sofort schwach exotherme Reaktion einsetzt. Es wird noch 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt, ein evtl. entstandener kristalliner Niederschlag abgesaugt, gut mit Äther gewaschen und Filtrat bzw. Reaktionslösung i. Vak. zur Trockne gedampft, um Trimethylchlorsilan zu entfernen. Nun wird in Essigester oder Äther aufgenommen, mehrfach mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und Wasser (oder NaCl-Lösung) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Ölig anfallende *Acyl-lactame* werden häufig durch Abdampfen im Rotationsverdampfer mit absol. Äther kristallin.

Methode D. Acylierung linearer Triphenylmethyl-peptide: Eine Lösung von 0.01 Mol *Trityl-dipeptid-benzylester* in 100 ccm absol. CHCl_3 oder CCl_4 wird mit 0.01 Mol *Trityl-aminosäurechlorid-hydrochlorid* versetzt und 1 Stde. magnetisch bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird noch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei restliches Säurechlorid in Lösung geht, und dann i. Vak. im Rotationsverdampfer eingedampft. Der feste Rückstand wird kurz mit wenig eiskaltem Wasser verrieben, um noch vorhandenes Säurechlorid zu zerstören, abgesaugt und scharf getrocknet. Das fein pulverisierte Produkt wird schließlich im Soxhlet-Apparat mit absol. Äther extrahiert, um unumgesetzte Ausgangs- und Hydrolysenprodukte zu entfernen, und umkristallisiert, z. B. aus Tetrahydrofuran/Petroläther.

Methode E. Lactamringschluß von N-geschützten Dipeptiden mit C-terminalen γ - oder δ -Aminosäuren: 0.1 Mol *N-geschütztes Dipeptid* werden mit 100 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, die farblose Lösung i. Vak. im Rotationsverdampfer eingedampft und zur Entfernung von restlichem Acetanhydrid zwei- bis dreimal mit wenig Methanol i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit Essigester zu einer etwa 10-proz. Lösung aufgenommen und wie unter Methode C aufgearbeitet.

Freie N-Aminoacyl-lactame

a) *Hydrochloride*. Die Hydrierung von Benzyloxycarbonyl- oder Azido-Derivaten erfolgt mit Pd-Mohr in absol. Methanol oder Eisessig bei Gegenwart von äquimolaren Mengen einer Lösung von HCl in den gleichen wasserfreien Lösungsmitteln. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird bei 30° Badtemperatur im Rotationsverdampfer auf kleines Volumen gebracht und vorsichtig mit absol. Äther gefällt. Die *Hydrochloride* werden unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und über H_2SO_4 und KOH getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol/Äther.

b) *Hydrobromide* der N-Aminoacyl-lactame werden durch Versetzen der scharf getrockneten N-substituierten Derivate mit 6 Mol-Äquivv. einer 37-proz. Lösung von HBr in Eisessig unter Feuchtigkeitsausschluß erhalten. Bei Azidoverbindungen wird zuvor noch etwa 30% der Eisessigmenge an trockenem Aceton zur Bindung des entstehenden Broms zugefügt und unter Eiskühlung gearbeitet. Nach Beendigung der Gasentwicklung und ein- bis mehrstdg. Stehenlassen wird der direkt gebildete oder aus der Lösung mit absol. Äther gefällte kristalline Niederschlag abzentrifugiert, mehrfach mit wenig Eisessig und viel absol. Äther digeriert und erneut zentrifugiert. Trocknen i. Vak. über NaOH und P_2O_5 .

c) Die *Tetraphenylborate* werden durch tropfenweises Fällen einer 0.2-proz. Lösung des *Hydrochlorids* oder *-bromids* in n_{100} HCl unter Eiskühlung und Rühren mit 1.5-proz. *Natrium-tetraphenylborat*-Lösung erhalten. Nach Absaugen und Waschen des Niederschlags mit Eiswasser wird über P_2O_5 getrocknet.

d) Freie *aliphatische N-Aminoacyl-lactame* können durch Hydrierung in benzolischer oder Tetrahydrofuranlösung bei Raumtemp. und Einengen i. Vak. gewonnen werden.

e) *Aromatische N-Aminoacyl-lactame* werden durch Hydrierung der Benzyloxycarbonyl-derivate mit Pd oder der Nitrobenzoylverbindungen mit PtO_2 nach Adams in methanol. Lösung bei Raumtemp. gewonnen. [264/66]