

Burckhardt Helferich und Wolfgang Wesemann¹⁾

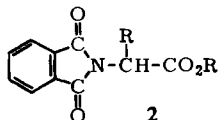
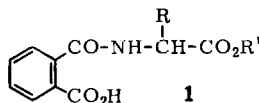
N-[β -Carboxy-acryloyl]- und *N*-Maleoyl-Verbindungen von Aminosäuren

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. Juli 1966)

Einige neue *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-aminosäureester wurden durch Kondensation von Maleinsäureanhydrid mit Aminosäureestern hergestellt. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit Diazomethan führte zu entsprechenden Pyrazolin-Derivaten. — Aus den *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-aminosäuren oder ihren Estern konnten mit Chloracetonitril erstmalig *N*-Maleoyl-aminosäuren dargestellt werden.

Die Kondensation von Phthalsäureanhydrid mit Aminosäuren oder Aminosäurederivaten zu *N*-[*o*-Carboxy-benzoyl]-aminosäuren (**1**) und weiter zu *N*-Phthaloyl-aminosäuren (**2**) ist lange bekannt und spielt bei der Synthese von Oligopeptiden eine

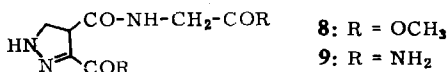


Rolle. Auch die *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-aminosäuren und -aminosäure-äthylester sind leicht zugänglich^{2,3)}.

In der vorliegenden Arbeit wurden einige neue *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-aminosäure-Derivate (**3—7**) hergestellt:

	R	R'	R''
<p>3-7</p>	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OC ₂ H ₅ OH
	4	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	OC ₂ H ₅ OH
	5	H	OC ₂ H ₅ OH · H ₂ NCH ₂ C ₆ H ₅
	6	H	OCH ₃ OCH ₃
	7	H	NH ₂ OH

Durch Umsetzung mit Diazomethan konnte *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin²⁾ in das Pyrazolin-Derivat **8** übergeführt werden, das mit Ammoniak **9** ergab.

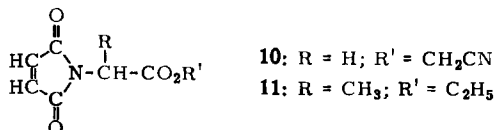


¹⁾ Aus der Dissertat. W. Wesemann, Univ. Bonn 1961.

²⁾ H. Werbin und P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1682 (1947); Y. Liwschitz, Y. Rabinson und A. Singerman, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3726.

³⁾ Y. Liwschitz und A. Zilkha, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1265 (1955).

Dagegen waren bisher die Versuche vergeblich, unter Wasserabspaltung und Ringschluß von den β -Carboxy-acryloyl-aminosäuren oder ihren Derivaten zu den entsprechenden Maleoyl-Verbindungen zu gelangen⁴⁾. Es gelingt dies aber durch Behandlung mit Chloracetonitril in Ausbeuten um 50%. Die ersten dieser Verbindungen sind in der vorliegenden Arbeit beschrieben:



Vielleicht kann die Maskierung des Stickstoffs in Aminosäuren mit der Maleoyl-Gruppe bei Peptidsynthesen eine Rolle spielen. Der Maleoyl-Ring ist recht beständig gegen Säuren, wird aber durch Alkalien sehr leicht wieder zu den β -Carboxy-acryloyl-Verbindungen geöffnet.

Beschreibung der Versuche

N-[β -Carboxy-acryloyl]-aminosäure-äthylester³⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von Maleinsäureanhydrid in absol. Äther wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung des Aminosäureesters in Äther getropft und die Mischung noch einige Zeit weitergerührt. Gesamtdauer ca. 2 Std., Molverhältnis 1:1. Der auskristallisierte Acryloylaminosäureester wird nach weiterem Aufbewahren der Mischung im Kühlschrank (ca. 6 Std.) abgesaugt und evtl. umkristallisiert.

N-[β -Carboxy-acryloyl]-DL-leucin-äthylester (3): Ausb. über 97%. Die aus Benzol mit Petroläther ausgefällte kristalline Substanz schmilzt bei 90–90.5°.

C₁₂H₁₉NO₅ (257.3) Ber. C 56.10 H 7.43 N 5.45 Gef. C 56.13 H 7.46 N 5.45

N-[β -Carboxy-acryloyl]-DL-methionin-äthylester (4): Ausb. 95%. Die aus Benzol, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff mit Petroläther kristallin ausgefällte Substanz schmilzt bei 46 bis 48°.

C₁₁H₁₇NO₅S (275.3) Ber. N 5.09 S 11.65 Gef. N 5.01 S 11.99

N-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin-Derivate

Benzylammoniumsalz des Äthylesters (5): Durch Eindampfen einer Lösung von *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin-äthylester³⁾ und Benzylamin in absol. Methanol i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus ca. 16 Vol.-Tln. Isobutylalkohol (oder Dioxan). Ausb. über 70%, Schmp. im zugeschmolzenen Röhrchen 176–177.5°. 5 sublimiert in der Wärme und ist löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, so gut wie unlöslich in Äther und Benzol. Na₂CO₃-alkalische Permanganatlösung wird entfärbt.

C₇H₁₀N[C₈H₁₀NO₅] (308.3) Ber. N 9.09 Gef. N 9.15

N-[β -Carbomethoxy-acryloyl]-glycin-methylester (6): In die siedende Lösung von *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin²⁾ in ca. 1.5 Vol.-Tln. absol. Methanol wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit 30 Min. HCl eingeleitet. Nach Abkühlen kristallisiert der Di-ester bei ca. 0° aus. Ausb. 35%. (Aus der Mutterlauge fällt Äther salzsauren Glycin-methylester in erheblicher Menge aus, Schmp. 177–178°.) Die aus 2.5 Vol.-Tln. absol. Methanol umkristallisierte Substanz

⁴⁾ F. E. King, J. W. Clarke-Lewis, Roy Wade und W. A. Swindin, J. chem. Soc. [London] 1957, 875.

schmilzt bei 134–135°. Sie ist löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, wenig in Aceton, Tetrahydrofuran und Dioxan, so gut wie unlöslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Benzol.

$C_8H_{11}NO_5$ (201.2) Ber. C 47.75 H 5.52 N 6.96 Gef. C 47.79 H 5.55 N 6.75

N-[β -Carboxy-acryloyl]-glycinamid (7), Ammoniumsalz: In eine Lösung von *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin-äthylester³⁾ in 10 Vol.-Tln. absol. Methanol wird Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Aus der Lösung kristallisiert bei –15 bis –20° im Laufe von Tagen das Ammoniumsalz des Amids aus. Ausb. über 95%. Die aus Wasser mit Aceton kristallin ausgefällte Substanz schmilzt bei 147–148.5°. Sie ist in Wasser leicht, in Methanol mäßig löslich, sonst meist schwer bis unlöslich.

$NH_4[C_6H_7N_2O_4]$ (189.2) Ber. N 22.21 Gef. N 22.05

Aus der Lösung dieses Salzes in Wasser läßt sich das freie *Acryloylglycinamid* 7 mit einem Kationenaustauscher (IR 120) und Einengen der Lösung auf ein kleines Volumen in etwa 50-proz. Ausb. gewinnen. Die aus Wasser mit Aceton kristallin ausgefällte Verbindung schmilzt bei 151–152°. Die wäbr. Lösung reagiert sauer (pH ca. 4). Leicht löslich in Wasser, schwer in Methanol und Äthanol.

$C_6H_8N_2O_4$ (172.1) Ber. N 16.26 Gef. N 16.10

N-[3-Methoxycarbonyl- Δ^2 -pyrazolin-carboyl-(4)]-glycin-methylester (8): Zu einer Suspension von 10.5 g *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin²⁾ in 60 ccm absol. Methanol wird unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit bei 0 bis +5° eine äther. Lösung von Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung getropft und der nach 12 Stdn. bei –15 bis –20° ausgefallene kristalline Niederschlag abgesaugt. Durch Einengen der Mutterlauge wird weiteres Pyrazolin-Derivat gewonnen. Ausb. über 78%. Die aus 10 Vol.-Tln. Methanol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 149–151°. Sie ist löslich in heißem Wasser, wenig in Methanol, Äthanol und Aceton.

$C_9H_{13}N_3O_5$ (243.2) Ber. C 44.38 H 5.38 N 17.29 Gef. C 44.36 H 5.43 N 17.44

N-[3-Carbamoyl- Δ^2 -pyrazolin-carboyl-(4)]-glycinamid (9): Eine Suspension des *Dimethylesters* 8 in 15 Vol.-Tln. absol. Methanol wird bei ca. 0° mit Ammoniak-Gas gesättigt. Nach einigen Stdn. ist das *Diamid* in einer Ausb. von ca. 70% auskristallisiert. Aus Wasser Schmp. 218–225° (Zers.). In der Hitze leicht löslich in Wasser und Methanol.

$C_7H_{11}N_5O_3$ (213.2) Ber. N 32.85 Gef. N 33.20

N-Maleoyl-glycin-cyanmethylester (10): Eine Suspension von 17.3 g (0.1 Mol) *N*-[β -Carboxy-acryloyl]-glycin²⁾ in 38.2 ccm (0.6 Mol) Chloracetonitril wird unter Rühren (Ausschluß von Feuchtigkeit) mit 42 ccm (0.3 Mol) Triäthylamin im Laufe von ca. 3 Min. versetzt. Die Temperatur steigt zunächst langsam, dann sehr rasch an. Bei ca. 90° wird mit Eiswasser gekühlt, so daß die Temperatur nicht über ca. 120° steigt. Dabei tritt unter starker Verfärbung zu Rotbraun vollständige Lösung ein. Die sich abkühlende Lösung wird noch ca. 20 Min. bei 70° gehalten und danach das unveränderte Chloracetonitril i. Vak. (Bad bis 60°) möglichst vollständig von dem Rückstand, einem Gemisch von Triäthylaminhydrochlorid, der Maleoylverbindung und farbigen Verunreinigungen, abdestilliert. Durch Aufnehmen mit Essigester und Wasser, Waschen der Essigesterlösung mit verd. Salzsäure, $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen auf ca. 20 ccm kristallisieren 9.2 g (über 45%) 10 aus. Die aus 60 ccm Benzol umkristallisierte farblose Substanz schmilzt bei 106–108°. Sie ist leicht löslich in Aceton, Chloroform, Dioxan, etwas weniger in Benzol, noch weniger in

Essigester, Methanol und Äthanol, recht wenig in Wasser und so gut wie unlöslich in Äther und Tetrachlorkohlenstoff.

$C_8H_6N_2O_4$ (194.1) Ber. C 49.50 H 3.11 N 14.46 Gef. C 49.48 H 3.17 N 14.42

N-Maleoyl-DL-alanin-äthylester (11): Zu einer Mischung von 12.9 g (60 mMol) *N-l*- β -Carboxy-acryloyl]-DL-alanin-äthylester³⁾ und 12.36 ccm (90 mMol) Triäthylamin werden unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß in einem Guß 25.5 ccm (0.36 Mol) Chloracetonitril gegeben. Die Temperatur steigt spontan bis etwa 42°. Nach 45 Min. Erhitzen auf 85–90° wird das unverbrauchte Chloracetonitril i. Vak. (Bad bis 95°) abdestilliert (ca. 20 ccm) und der erkaltete Rückstand mit Essigester und Wasser aufgenommen. Die Essigesterlösung wird, nach Waschen mit verd. Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser und Trocknen mit Na₂SO₄, i. Vak. zur Trockne verdampft und das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Sdp._{0.01} 71 bis 73°, Ausb. 6.3 g (über 50%). Das farblose Öl ist wenig löslich in kaltem Wasser und Äther, leicht löslich in den meisten anderen organischen Lösungsmitteln, so gut wie unlöslich in Petroläther.

$C_9H_{11}NO_4$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.62 N 7.11 Gef. C 54.50 H 5.56 N 7.70, 7.11

[314/66]