

Lieselotte Paul, Adelheid Dittmar und Christel Rusch

## Zur Synthese von Maleoyl- und Glutaryl-glycylchlorid

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 17. März 1967)

Es wird über die Darstellung von Maleoyl-glycylchlorid (4), *N*-Chlorformylmethyl-maleinsäureamid-chlorid (5) und deren Anilide (6, 7) sowie über Versuche zur Synthese von Glutaryl-glycylchlorid berichtet.

*N*-Substituierte Maleinimide sind hinreichend bekannt, jedoch blieben bisher die Bemühungen, den Maleoylrest als Schutzgruppe für Aminosäuren einzuführen, erfolglos<sup>1,2</sup>. Für  $\beta$ -Lactamsynthesen benötigten wir Maleoyl-glycylchlorid. Dazu haben wir, ähnlich wie King und Mitarbb.<sup>1)</sup>, aus Maleinsäureanhydrid (1) und Glycin (2) in Eisessig durch geringe Abwandlung der gegebenen Vorschrift *N*-Carboxymethyl-maleinsäuremonoamid (3) in fast quantitativer Ausbeute und in hoher Reinheit bequem hergestellt. Die Cyclisierung zum Maleoyl-glycin durch thermische Dehydratisierung oder durch Erhitzen mit Essigsäure/Acetylchlorid gelang den genannten Autoren nicht. Auch uns mißlangen weitere Ringschlußversuche an 3 beispielsweise mit Thionylchlorid, die bei *N*-substituierten Dichlor-maleinsäuremonoamiden nach Martin, Dickinson und Roland<sup>3)</sup> zu entsprechenden Dichlor-maleinimiden erfolgreich verlaufen.

Als wir jedoch *N*-Carboxymethyl-maleinsäuremonoamid (3) in Phosphoroxychlorid suspendierten und dann mit Phosphorpentachlorid umsetzten, gewannen wir neben wenig *N*-Chlorformylmethyl-maleinsäureamid-chlorid (5) in 46-proz. Ausbeute Maleoyl-glycylchlorid (4) als farblose, ölige Flüssigkeit. Die Reaktion läuft auch ohne Phosphoroxychlorid ab, jedoch weit weniger günstig; 4 wird dabei in geringerer Menge gebildet, während die Ausbeute an 5 steigt.

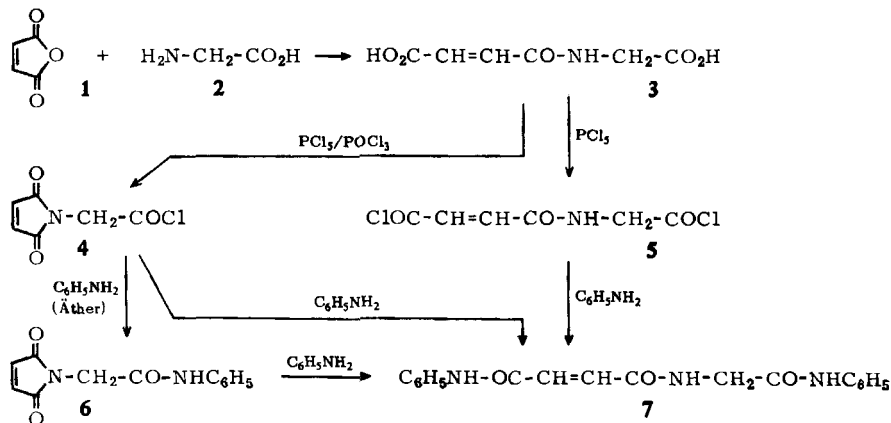
Zum Strukturbeweis haben wir aus den Säurechloriden 4 und 5 das Anilid 6 bzw. das Dianilid 7 dargestellt. Maleoyl-glycinanilid (6) entsteht aus Maleoyl-glycylchlorid (4) nur, wenn in ätherischer Lösung in der Kälte gearbeitet wird. Dagegen wird bei der Umsetzung von 4 mit Anilin ohne Lösungsmittel durch Aminolyse der

1) F. E. King, J. W. Clark-Lewis, R. Wade und W. A. Swindin, J. chem. Soc. [London] 1957, 873.

2) *Ann. b. d. Korrr.*: Kürzlich beschrieben B. Helferich und W. Wesemann [Chem. Ber. 100, 421 (1967)] die ersten Maleoyl-aminosäure-Derivate und wiesen auch auf die Möglichkeit ihrer Verwendung bei Peptidsynthesen hin.

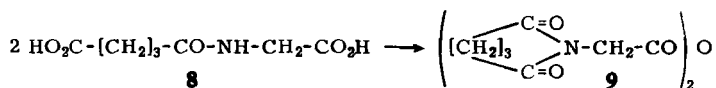
3) E. L. Martin, C. L. Dickinson und I. R. Roland, J. org. Chemistry 26, 2032 (1961).

Maleinimidring geöffnet unter Bildung des Dianilids **7**, das mit dem aus **5** und Anilin erhaltenen Präparat identisch ist und überdies auch aus Maleoyl-glycinanilid (**6**) mit einem weiteren Molekül Anilin erhalten werden kann.



Über die Verwendung des Maleoyl-glycylchlorids bei der Synthese von  $\beta$ -Lactamen wird gesondert berichtet<sup>4)</sup>.

Wir haben uns weiterhin bemüht, in ähnlicher Weise auch Glutaryl-glycylchlorid zu erhalten. Aus Glutarsäureanhydrid und Glycin läßt sich in Analogie zu **3** das *N*-Carboxymethyl-glutarsäuremonoamid (**8**) gewinnen, allerdings ist hier eine besondere Reinigung unerlässlich. Gleichartige Ringschlußversuche wie an **3**, die hier das Glutaryl-glycin oder dessen Säurechlorid liefern sollten, führten nicht zum Erfolg. Schließlich haben wir **8** mit Acetanhydrid kurze Zeit in der Siedehitze behandelt und dabei zwar die Cyclisierung, jedoch außerdem eine Anhydridbildung erreicht. Die Aufarbeitung ergab Glutaryl-glycin-anhydrid (**9**) als recht beständiges und wenig hydrolyseempfindliches Kristallisat. Dieses Anhydrid kann auch direkt aus Glutarsäureanhydrid und Glycin ohne Zwischenisolierung von **8** durch Umsetzung mit Acetanhydrid erhalten werden.



An vergleichbaren  $\gamma$ -Phthalimido-glutarsäuremonoamiden ist nach King und Mitarbb.<sup>1)</sup> bekannt, daß unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei uns nur die Cyclisierung zum Glutarimidderivat erfolgt. Es konnte u. a. das 3-Phthalimido-1-carboxymethyl-piperidin-dion-(2.6) ( $\alpha$ -Phthalimido-glutaryl-glycin) gewonnen werden, eine Anhydrisierung wurde dabei nicht beobachtet.

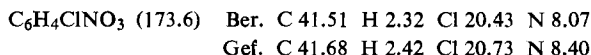
<sup>4)</sup> A. Dittmar, Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1966.

## Beschreibung der Versuche

*N*-Carboxymethyl-maleinsäuremonoamid (3): 37.5 g (500 mMol) getrocknetes *Glycin* werden unter Erwärmen in 600 ccm Eisessig gelöst und heiß in eine kalte Lösung von 49 g (500 mMol) *Maleinsäureanhydrid* in 225 ccm Eisessig gerührt. Nach Erkalten der Lösung wird das ausgefallene farblose Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Benzol und Äther gewaschen und getrocknet. Schmp. 186–187° (Lit.<sup>1</sup>): Schmp. 186–187°; Ausb. 81.5 g (94%).

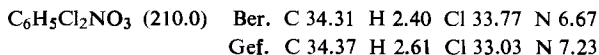
*Maleoyl-glycylchlorid* (4) und *N*-Chlorformylmethyl-maleinsäureamid-chlorid (5)

a) 25.7 g 3 werden in 100 ccm *Phosphoroxychlorid* suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 62.4 g *Phosphorpentachlorid* portionsweise versetzt. Es wird 2 Stdn. nachgerührt, wobei sich eine gelbe Lösung bildet, der nach 3tägigem Aufbewahren bei Raumtemp. 150 ccm absol. Benzol zugefügt werden. Die Lösung hält man 1 Stde. bei 30°, kocht anschließend 1 Stde. unter Rückfluß und konzentriert sie i. Vak. bei 30 Torr und 50°. Im Rückstand noch enthaltenes Phosphoroxychlorid wird durch mehrmaliges Abdestillieren mit absol. Xylol i. Vak. entfernt. Es hinterbleibt ein zähflüssiges Öl, das, i. Vak. wiederholt fraktioniert, 12 g (46%) *Maleoyl-glycylchlorid* (4) als farblose ölige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.1</sub> 84° ergibt.

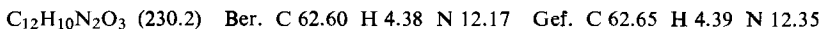


Daneben fallen als höher siedender Anteil 2.8 g (9%) unreines 5 an.

b) 25.7 g 3 werden unter Kühlung mit 62.4 g *Phosphorpentachlorid* gemischt und unter Ausschluß von Feuchtigkeit mehrere Tage stehengelassen. Aufarbeitung wie unter a) liefert nach fraktionierter Destillation i. Vak. 7.7 g (30%) 4 vom Sdp.<sub>0.1</sub> 84° und 11.5 g (37%) 5 vom Sdp.<sub>0.2</sub> 138°.



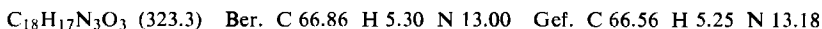
*Maleoyl-glycinanilid* (6): Eine Lösung von 1.0 g 4 in 10 ccm absol. Äther wird unter Eiskühlung mit 3.4 ccm *Anilin* in 8 ccm absol. Äther tropfenweise versetzt. Das sofort ausfallende farblose Kristallisat wird abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.95 g (71%) 6; farblose, glänzende, in Büscheln kristallisierende Nadeln vom Schmp. 165.5°.



*N*-[Phenylcarbamoylmethyl]-*N'*-phenyl-maleinsäurediamid (7)

a) 1.5 g 5 werden unter Eiskühlung tropfenweise mit 3 ccm frisch dest. *Anilin* versetzt. Das ausgefallene gelbe Reaktionsprodukt kristallisiert nach Anreiben mit 50-proz. Äthanol. Nach mehrmaligem Umlösen aus 50-proz. Äthanol farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 178–180°; Ausb. 1.04 g (45%) 7.

b) 0.87 g 4 werden unter Kühlung mit 3 ccm frisch dest. *Anilin* versetzt. Das gelb gefärbte Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (62%) 7; Schmp. 178–180°.



c) Eine Mischung von 0.45 g 6 und 1.5 ccm *Anilin* wird 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Aus der nach kurzer Zeit entstandenen orange gefärbten Lösung kristallisiert eine gelbliche Substanz, die sich nach dem Umlösen aus 50-proz. Äthanol mit dem nach a) und b) erhaltenen Produkt als identisch erwies. Schmp. 177–179°; Ausb. 0.55 g (87%) 7.

*N*-Carboxymethyl-glutarsäuremonoamid (**8**): 7.64 g (67 mMol) *Glutarsäureanhydrid* werden in 30 ccm Eisessig bei Raumtemp. gelöst und mit einer heißen Lösung von 5.0 g (67 mMol) getrocknetem *Glycin* in 80 ccm Eisessig versetzt. Am andern Morgen wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert; das verbleibende, gelbe, zähflüssige Öl kristallisiert nach kurzer Zeit. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus viel Essigester schmilzt **8** bei 107.5–108°. Ausb. 7.9 g (69%).

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (189.2) Ber. C 44.44 H 5.86 N 7.41 Gef. C 44.38 H 5.88 N 7.70

*Glutaryl-glycin-anhydrid* (**9**)

a) 2.0 g **8** werden mit 10 ccm frisch dest. *Acetanhydrid* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren i. Vak. hinterbleibt ein gelbbrauner, sirupartiger Rückstand, der nach Anreiben mit Äthanol kristallisiert. Aus wäbr. Äthanol feine Nadeln, Schmp. 171°; Ausb. 0.65 g (55%).

b) 15.0 g *Glutarsäureanhydrid* werden wie bei **8** angegeben mit 10.0 g *Glycin* umgesetzt. Nach Abdestillieren der Essigsäure i. Vak. wird das Rohprodukt **8** mit 200 ccm *Acetanhydrid* versetzt, 10 Min. unter Rückfluß gekocht und wie oben aufgearbeitet. Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 171.5–172°; Ausb. 7.2 g (34%, bez. auf eingesetztes *Glutarsäureanhydrid*). IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1840, 1770, 1725, 1680/cm.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (324.3) Ber. C 51.85 H 4.97 N 8.64 Gef. C 51.88 H 5.02 N 8.84

[130/67]