

Joachim Gante

Peptidähnliche Systeme, VIII 1,2)

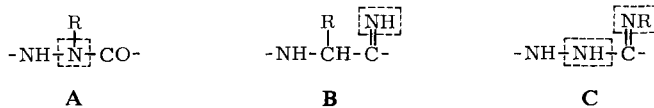
Über die Synthese peptidanaloger Aminoguanidine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Oktober 1967)

Unsubstituierte (**2**) und tosylierte *N*-Aminoguanyl-aminosäuren (**5**), eine Klasse neuartiger Peptidanaloger, wurden dargestellt.

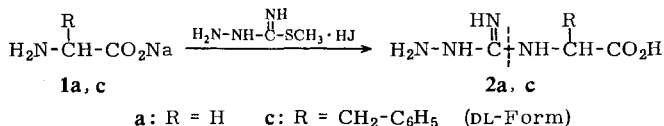
In der letzten Zeit hatten wir mehrfach über Azapeptide, eine Klasse von Peptidanalogen, bei denen die zentrale α -CH-Gruppe einzelner Aminosäurereste in der Peptidkette durch ein N-Atom ersetzt ist, berichtet³⁾ (vgl. Strukturelement A).



In Anlehnung an die Synthese von „Imidopeptiden“ durch *Ried* und Mitarbb.⁴⁾, bei denen der Carbonyl-Sauerstoff von Peptidbindungen durch die Iminogruppe ausgetauscht wurde (vgl. Strukturelement B), erschien es uns wünschenswert, dieses Analogieprinzip auf die Azapeptidreihe zu übertragen.

Die Synthese solcher Verbindungen, die anstelle des O-Atoms der Carbonamidgruppe eines Azaglycin-Restes eine freie bzw. tosylierte Iminogruppe tragen (vgl. Strukturelement C), — man kann sie formal als „Aza-imidopeptide“ bezeichnen — wurde auf zwei prinzipiell verschiedenen Wegen realisiert.

Durch Umsetzung der Natriumsalze von Glycin (**1a**) und DL-Phenylalanin (**1c**) mit *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid⁵⁾ in siedendem Wasser bzw. Äthanol/Wasser wurden unter Methylmercaptan-Entwicklung die Dipeptid-Analogen *N*-Aminoguanyl-glycin („[Aza-imidoglycyl]-glycin“) (**2a**) und *N*-Aminoguanyl-DL-phenylalanin („[Aza-imidoglycyl]-DL-phenylalanin“) (**2c**) erhalten.



1) VII. Mitteil.: *J. Gante*, Chem. Ber. **98**, 3340 (1965).

2) Vgl. vorläuf. Mitteil.: *J. Gante*, Angew. Chem. **79**, 858 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 862 (1967).

3) Zusammenfassung: *J. Gante*, Fortschr. chem. Forsch. VI [2], 358 (1966).

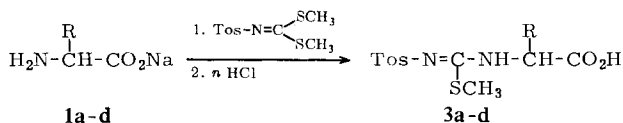
4) *W. Ried*, *W. Stephan* und *W. von der Emden*, Chem. Ber. **95**, 728 (1962).

5) *M. Freund* und *Th. Paradies*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3114 (1901).

Beim Versuch, auch DL-Alanin, L-Leucin, L-Histidin und L-Glutaminsäure analog umzusetzen, ließen sich dagegen lediglich die eingesetzten Aminosäuren zurückisolieren.

Besonders im Hinblick auf eine unkomplizierte Kettenverlängerung erschien es ferner wünschenswert, Aza-imidopeptide mit tosyl-geschützter Iminogruppe darzustellen.

Hierfür erwiesen sich *N*-[Methylmercapto-*N*-tosyl-carbimidoyl]-aminosäuren (**3a–d**) als geeignet, erhältlich durch Umsetzung der Aminosäure-natriumsalze (**1a–d**) mit *N*-Tosyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester⁶⁾ in siedendem Äthanol/Wasser und anschließende Zugabe der äquivalenten Menge *n* HCl. Im Falle der L-Glutaminsäure (**1d**) wurde das Dinatriumsalz verwendet.



a: R = H

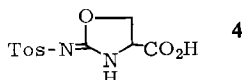
c: R = CH₂-C₆H₅ (DL-Form)

b: R = CH₃ (DL-Form)

d: R = CH₂-CH₂-CO₂Na bzw. CH₂-CH₂-CO₂H

Tos = *p*-Toluolsulfonyl

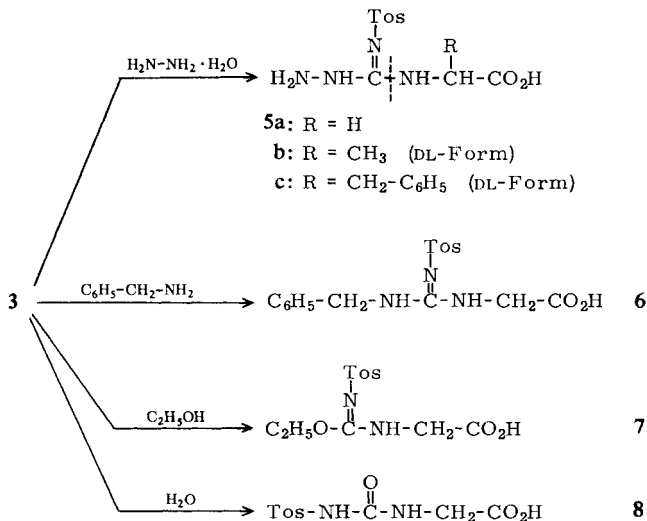
Bei der Einwirkung von *N*-Tosyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester auf DL-Serin entstand nicht die **3a–d** entsprechende Verbindung, sondern unter gleichzeitiger Reaktion von Amino- und β-Hydroxygruppe und Cyclisierung 2-Tosylimino-oxazolidin-carbonsäure-(4) (**4**), eine unseres Wissens bisher unbekannte heterocyclische Verbindung.



Mit überschüssigem Hydrazinhydrat reagierten **3a–c** (über die Natriumsalze) beim Erhitzen in Wasser zu den Peptidanalogen **5a–c**. Im Falle von **5c** wurde zunächst das in Wasser schwerlösliche Natriumsalz – es begann schon während des Erhitzens auszufallen – isoliert und anschließend mit *n* HCl zur Säure umgesetzt. Die Behandlung von **3d** mit Hydrazinhydrat führte zu einer stark hygroskopischen Masse, aus der keine einheitliche Substanz zu isolieren war.

Zur Überprüfung der weiteren Reaktivität der *N*-[Methylmercapto-*N*-tosyl-carbimidoyl]-aminosäuren wurde **3a** (als Natriumsalz) mit Benzylamin in heißem Äthanol/Wasser umgesetzt. Unter Aminolyse entstand dabei *N*-[*N*-Benzyl-*N'*-tosyl-guanyl]-glycin (**6**). Beim Erhitzen von **3a** mit der äquimolaren Menge Natriumäthylat in Äthanol bildete sich unter Alkohololyse *N*-[Äthoxy-*N*-tosyl-carbimidoyl]-glycin (**7**), mit der doppelten Menge Natriumäthylat dagegen – wahrscheinlich unter dem hydrolytischen Einfluß der im Äthanol vorhandenen geringen Wassermengen – *N*-[*N*-Tosyl-carbamoyl]-glycin (**8**).

⁶⁾ R. Gompper und W. Hägele, Chem. Ber. **99**, 2885 (1966).



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche⁷⁾

N-Aminoguanyl-glycin (**2a**): Zur Lösung von 0.75 g (10.0 mMol) *Glycin* in 10 ccm *n NaOH* und 5 ccm Wasser gab man 2.33 g (10.0 mMol) *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid⁵⁾ und erhitzte 1 Stde. unter Rückfluß. Nach 2 Tagen (Kühlschrank) wurden 0.70 g (53%) schwach rötliche Kristalle vom Schmp. 220–222° (Zers.) isoliert, aus Wasser (A-Kohle) farblos erhältlich. Der Schmp. bleibt jedoch unverändert.

$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (132.2) Ber. C 27.25 H 6.11 N 42.40 Gef. C 27.32 H 6.14 N 42.48

N-Aminoguanyl-DL-phenylalanin (**2c**): Eine Lösung von 0.92 g (5.6 mMol) *DL*-Phenylalanin in 5.6 ccm *n NaOH* wurde mit 1.50 g (6.44 mMol) *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrojodid und 9 ccm Äthanol 2.5 Stdn. unter Rühren rückflußerhitzt. Nach 2 Tagen (Kühlschrank) wurde von ausgeschiedenem Nebenprodukt abfiltriert, das Filtrat mit 50 ccm Äthanol versetzt und in den Kühlschrank gestellt. In 24 Stdn. fielen 0.20 g (16%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 197–198° (Zers.). Aus Wasser Schmp. 200° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (222.3) Ber. C 54.07 H 6.37 N 25.20 Gef. C 54.58 H 6.52 N 25.43

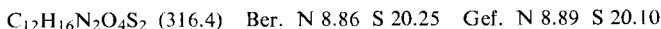
N-[Methylmercapto-*N*-*p*-toluolsulfonyl-carbimidoyl]-glycin (**3a**): Ein Gemisch aus 8.80 g (32.0 mMol) *N*-*p*-Toluolsulfonyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester⁶⁾, 2.40 g (32.0 mMol) *Glycin*, 80 ccm Äthanol und 32.0 ccm *n NaOH* wurde 5.5 Stdn. unter Rühren rückflußerhitzt. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung gab man 32.0 ccm *n HCl*. Nach mehreren Stdn. (Raumtemperatur) wurde der langsam auskristallisierende Niederschlag filtriert, mit Äthanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 7.35 g (76%), Schmp. 173–175°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (302.4) Ber. C 43.65 H 4.68 N 9.27 S 21.20
Gef. C 43.77 H 4.77 N 9.45 S 20.97

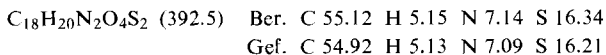
N-[Methylmercapto-*N*-*p*-toluolsulfonyl-carbimidoyl]-DL-alanin (**3b**): Wie **3a** durch 6 Stgd. Rückflußerhitzen von 5.20 g (18.9 mMol) *N*-*p*-Toluolsulfonyl-iminodithiokohlensäure-dimethyl-

⁷⁾ Die Schmp. sind unkorrigiert.

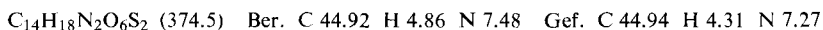
ester mit 1.68 g (18.9 mMol) *DL-Alanin*, 50 ccm Äthanol und 18.9 ccm *n NaOH*. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit 18.9 ccm *n HCl* sowie 110 ccm Wasser und isolierte nach 24 Stdn. (Raumtemperatur) 3.64 g (61%) farblose Kristalle vom Schmp. 135–136°.



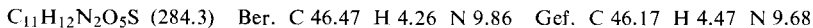
N-[*Methylmercapto-N-p-toluolsulfonyl-carbimidoyl*]-*DL-phenylalanin* (**3c**): Darstellung analog **3a** aus 4.37 g (15.9 mMol) *N-p-Toluolsulfonyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester* und 2.62 g (15.9 mMol) *DL-Phenylalanin* in 30 ccm Äthanol und 15.9 ccm *n NaOH*. Bei Zugabe von 15.9 ccm *n HCl* fiel ein Öl aus, welches beim Reiben mit einem Glasstab langsam durchkristallisierte. Nach 24 Stdn. (Raumtemperatur) wurden 5.29 g (85%) farblose Kristalle isoliert. Schmp. 168–170°.



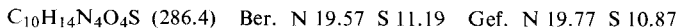
N-[*Methylmercapto-N-p-toluolsulfonyl-carbimidoyl*]-*L-glutaminsäure* (**3d**): Wie **3a** durch 6stdg. Rückflußerhitzen eines Gemisches aus 2.75 g (10.0 mMol) *N-p-Toluolsulfonyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester*, 1.47 g (10.0 mMol) *L-Glutaminsäure*, 40 ccm Äthanol und 20 ccm *n NaOH*. Nach Zugabe von 20 ccm *n HCl* wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, wobei eine ölig-kristalline Masse hinterblieb. Bei erneutem Eindampfen von deren Lösung in 30 ccm Äthanol/Wasser (1 : 2) i. Vak. bis auf ca. 10 ccm kristallisierte das zunächst ausgefallene Öl durch. Das Rohprodukt (3.05 g, Schmp. 130–135°) wurde aus 18 ccm Äthanol/Wasser (1 : 3) unter Animpfen umkristallisiert. Ausb. 2.40 g (64%), Schmp. 151–153°, $[\alpha]_D^{25}$: -24.4° ($c = 1$, Äthanol).



2-[*p-Toluolsulfonylimino*]-*oxazolidin-carbonsäure*-(4) (**4**): Ein Gemisch aus 2.75 g (10.0 mMol) *N-p-Toluolsulfonyl-iminodithiokohlensäure-dimethylester*, 1.05 g (10.0 mMol) *DL-Serin*, 20 ccm Äthanol und 10 ccm *n NaOH* wurde 5.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 10.0 ccm *n HCl* versetzt, i. Vak. zur Trockne gebracht, in 30 ccm warmem Essigester aufgenommen, vom NaCl abfiltriert und mit 25 ccm Petroläther ein Öl ausgefällt, das im Kühlschrank nach 3 Tagen kristallisiert war. Das getrocknete Rohprodukt wurde zunächst aus Wasser umkristallisiert, i. Vak. über P_2O_5 getrocknet, sodann aus Essigester/Petroläther (1 : 1.5) umgefällt und i. Vak. über P_2O_5 bei 90° getrocknet. Ausb. 1.6 g (56%), Schmelzbereich 95–105°.



N-[*N-Amino-N'-p-toluolsulfonyl-guanyl*]-*glycin* (**5a**): Zur Lösung von 0.87 g (2.88 mMol) **3a** in 15 ccm Wasser und 2.90 ccm *n NaOH* gab man 1.0 ccm 100proz. *Hydrazinhydrat* (20.6 mMol), erhitze 6 Stdn. unter Rückfluß und brachte i. Vak. zur Trockne (Wasserbad), wobei zur Entfernung überschüss. *Hydrazinhydrats* zuletzt auf 100° erwärmt wurde. Nach 5tägigem Trocknen über konz. Schwefelsäure i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ccm Wasser gelöst und mit 2.9 ccm *n HCl* ein kristalliner Niederschlag ausgefällt. Es wurde in Eis gekühlt und nach ca. 1 Stde. filtriert. Ausb. 0.41 g (50%), Schmp. 146–147°.



N-[*N-Amino-N'-p-toluolsulfonyl-guanyl*]-*DL-alanin* (**5b**): Eine Lösung von 0.83 g (2.62 mMol) **3b** in 10 ccm Wasser und 2.62 ccm *n NaOH* wurde mit 1.9 ccm 8proz. wäbr. *Hydrazinhydrat*-Lösung (3.05 mMol) vermischt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. (Wasserbadtemp. $\leq 60^\circ$) wurde der Rückstand 7 Tage i. Vak. über H_2SO_4 getrocknet und sodann in 15 ccm Wasser gelöst. Bei Zusatz von 2.62 ccm *n HCl* fiel ein Öl aus,

das nach 24 Stdn. im Kühlschrank kristallisiert war. Ausb. 0.52 g (66%), Schmp. 149–152° (Zers.). Aus 95proz. Äthanol (2mal) resultierten 0.25 g (32%) vom Schmp. 165–167°.

$C_{11}H_{16}N_4O_4S$ (300.4) Ber. C 43.94 H 5.38 N 18.66 Gef. C 44.08 H 5.46 N 18.45

N-[*N*-Amino-*N'*-*p*-toluolsulfonyl-guanyl]-*DL*-phenylalanin (**5c**)

a) *Natriumsalz*: 1.12 g (2.85 mMol) **3c** in 10 ccm Wasser und 2.85 ccm *n NaOH* wurden mit 2.0 ccm 8proz. wäbr. *Hydrazinhydrat*-Lösung (3.27 mMol) versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei das Natriumsalz (als Monohydrat) auszufallen begann. Nach mehreren Stdn. (Eisbad) wurde der Niederschlag isoliert und bei 80° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet: 0.61 g (51%), Schmp. 204–205°. Bemerkenswerterweise ist das Salz in Wasser nur wenig löslich und läßt sich hieraus gut umkristallisieren.

$Na[C_{17}H_{19}N_4O_4S \cdot H_2O]$ (416.5) Ber. Na 5.52 C 49.00 H 5.09 N 13.45
Gef. Na 5.37 C 49.01 H 5.05 N 13.61

b) *Freie Säure*: Die Lösung von 0.39 g (0.94 mMol) des *Natriumsalzes* in 12 ccm siedendem Wasser wurde rasch abgekühlt — das Salz fiel noch nicht wieder aus — und mit 1.0 ccm *n HCl* versetzt, wobei sich ein voluminöser kristalliner Niederschlag bildete. Es wurde gut durchgerührt, kurz zum Sieden erhitzt und nach mehreren Stdn. filtriert. Ausb. 0.34 g (96%, bez. auf das Natriumsalz), Schmp. 169–171°.

$C_{17}H_{20}N_4O_4S$ (376.5) Ber. C 54.23 H 5.36 N 14.88 Gef. C 54.20 H 5.26 N 14.91

N-[*N*-Benzyl-*N'*-*p*-toluolsulfonyl-guanyl]-glycin (**6**): Eine Lösung von 0.72 g (2.38 mMol) **3a** in 7 ccm Äthanol und 2.38 ccm *n NaOH* wurde mit 0.35 ccm (3.2 mMol) *Benzylamin* versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 3.2 ccm *n HCl* ein kristalliner Niederschlag ausgefällt, der nach 3 Stdn. aufgearbeitet wurde. Ausb. 0.35 g (41%), Schmp. 196–198°.

$C_{17}H_{19}N_3O_4S$ (361.5) Ber. C 56.49 H 5.31 N 11.62 S 8.87
Gef. C 56.67 H 5.52 N 11.67 S 8.62

N-[*Äthoxy-N-p*-toluolsulfonyl-carbimidoyl]-glycin (**7**): 0.73 g (2.42 mMol) **3a** wurden mit 7 ccm *Äthanol*⁸⁾ und 2.42 ccm frischer *n NaOC_2H_5*-Lösung in Äthanol 30 Stdn. unter Rühren rückflußerhitzt. Nach Zugabe von 2.42 ccm *n HCl* zur erkalteten Lösung und 24stdg. Aufbewahren im Kühlschrank wurden 0.20 g (28%) farblose Kristalle vom Schmp. 166–168° isoliert.

$C_{12}H_{16}N_2O_5S$ (300.4) Ber. C 48.00 H 5.38 N 9.33 Gef. C 48.00 H 5.17 N 9.35

N-[*N-p*-Toluolsulfonyl-carbamoyl]-glycin (**8**): 0.77 g (2.55 mMol) **3a**, 15 ccm *Äthanol*⁸⁾ und 5.1 ccm frisch bereitete *n NaOC_2H_5*-Lösung (in Äthanol) wurden 15 Stdn. unter Rühren rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man mit 5.1 ccm *n HCl* und isolierte den entstandenen kristallinen Niederschlag nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank. Ausb. 0.32 g (46%), Schmp. 180–181°. Aus Äthanol/Wasser (1:1) kamen 0.15 g (22%) vom Schmp. 187–188°.

$C_{10}H_{12}N_2O_5S$ (272.3) Ber. C 44.12 H 4.45 N 10.28 S 11.76
Gef. C 44.23 H 4.74 N 10.24 S 11.85

⁸⁾ Käuflicher „techn. absol.“ Alkohol.