

Friedrich Weygand, Wolfgang Steglich, Jonas Bjarnason, Roshan Akhtar und Nevena Chytil

Leicht abspaltbare Schutzgruppen für die Säureamidfunktion, 2<sup>1)</sup>

## Vergleichende Untersuchungen zur Abspaltung substit. Benzylreste vom Amidstickstoff und deren Kombinationsmöglichkeiten mit Urethanschutzgruppen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 2. April 1968)

Durch Vergleich der Abspaltungsgeschwindigkeiten substit. Benzylreste vom Amidstickstoff wird gezeigt, daß sich 2.4-Dimethoxy- und 2.4.6-Trimethoxy-benzyl-Reste zum Schutz von Amidgruppen eignen. Sie können mit Benzyloxycarbonyl- oder *p*-Methoxy-benzyloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen kombiniert werden, da sie gegen Hydrogenolyse und methanolische HCl-Lösung stabil sind.

Die Amidgruppen des Asparagins und Glutamins können bei verschiedenen Schritten der Peptidsynthese mit der  $\omega$ -Carboxylfunktion reagieren. Erwähnt sei die Gefahr der Nitril- und Imidbildung bei der Carboxylaktivierung und die Imidbildung mit anschließender Peptidspaltung oder Umlagerung in  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Peptide bei Esterverseifungen<sup>2)</sup>.

Diese Nebenreaktionen sowie die wasserstoffbrückenbedingte Schwerlöslichkeit vieler asparagin- oder glutaminhaltiger Peptidderivate in organischen Lösungsmitteln sollten sich vermeiden lassen, wenn die Wasserstoffatome der primären Amidgruppen durch geeignete Schutzgruppen ersetzt werden. Hierfür kommen in erster Linie Reste in Frage, deren Acidolyse durch die Ausbildung stabilisierter Kationen erleichtert wird. Während sich Benzyl<sup>3,4)</sup>, tert.-Butyl<sup>5)</sup> und Tetrahydropyryl<sup>6)</sup> Reste nur unter drastischen Bedingungen sauer abspalten lassen, gelingt die Entfernung des Xanthylorestes vom Amidstickstoff nach Akabori und Mitarbb.<sup>4,7)</sup> bereits mit HBr/Eisessig bei Raumtemperatur. Da die *N*-xanthylogeschützten Amidderivate

Abkürzungen: pMB = *p*-Methoxy-benzyl-; DMB = 2.4-Dimethoxy-benzyl-; TMB = 2.4.6-Trimethoxy-benzyl-.

1) I. Mitteil.: F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar und N. M. Khan, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3483.

2) Vgl. z. B. E. Schröder und K. Lübke, The Peptides, Vol. 1, Academic Press, New York und London 1965.

3) M. Frankel, Y. Liwschitz und A. Zilkha, J. Amer. chem. Soc. 75, 3270 (1953).

4) S. Akabori, S. Sakakibara und Y. Shimonishi, Bull. chem. Soc. Japan 34, 433 (1961).

5) J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover und R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 90, 439 (1968).

6) A. J. Speziale, K. W. Ratts und G. J. Marco, J. org. Chemistry 26, 4311 (1961); C. Glacet und G. Troude, Bull. Soc. chim. France 31, 292 (1964).

7) Y. Shimonishi, S. Sakakibara und S. Akabori, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1966 (1962).

jedoch meist schwerlöslich sind und die Synthese des als Ausgangsmaterial wichtigen L-Asparaginsäure- $\beta$ -xanthylamid- $\alpha$ -methylesters nicht gelang, sind die Anwendungsmöglichkeiten des Xanthylrestes in der Peptidchemie begrenzt. Wir untersuchten deshalb die Möglichkeit, durch Einführung elektronenliefernder Substituenten in den Benzylrest dessen Abspaltbarkeit vom Amidstickstoff zu erleichtern.

### A. Kinetische Untersuchungen

Als Modell wurde die Solvolyse verschiedener im Benzylrest substit. *N*-Benzylbenzamide in Trifluoressigsäure untersucht. Die Bestimmung des gebildeten Benzamids in Abhängigkeit von der Zeit erfolgte gravimetrisch und ergab bis zu hohen Umsätzen einen pseudomonomolekularen Verlauf der Reaktion. Eine Ausnahme bildet *N*-[2.4.6-Trimethoxy-benzyl]-benzamid, bei dem die Reaktion nach etwa 79-proz. Abspaltung ein Gleichgewicht erreicht.

Die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung wurden graphisch ermittelt. Beim *N*-Benzyl-, *N*-[*p*-Dimethylamino-benzyl]-, *N*-[2.4-Dichlor-benzyl]- und *N*-[3.5-Dimethoxy-benzyl]-benzamid verläuft die Abspaltung des Benzylrestes für eine kinetische Messung zu langsam. Die Geschwindigkeitskonstanten und die Halbwertszeiten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Solvolyse im Benzylrest substit. *N*-Benzylbenzamide in wasserfreier Trifluoressigsäure

Vers.	<i>N</i> -substit. Benzamid	Konz. (mMol · ccm <sup>-1</sup> )	Temp.	<i>k</i> (Std <sup>n</sup> · <sup>-1</sup> )	<i>t</i> <sub>1/2</sub> (Std <sup>n</sup> )
1	2.4.6-Trimethoxy-benzyl-	0.33	15°	ca. 16 <sup>a)</sup>	ca. 0.04
2	2.4-Dimethoxy-benzyl-	0.52	15°	2.0 ± 0.2	0.34 ± 0.04
		0.49	40°	ca. 9.2	ca. 0.08
3	Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-	0.34	15°	2.2 ± 0.2	0.32 ± 0.04
4	2.6-Dimethoxy-benzyl-	0.37	15°	0.07 ± 0.01	10 ± 1
5	2.4.6-Trimethyl-benzyl-	0.40	40°	0.16 ± 0.02	4.5 ± 0.5
6	4-Methoxy-benzyl-	0.50	40°	0.12 ± 0.01	5.6 ± 0.5
7	3.4-Dimethoxy-benzyl-	0.37	40°	0.03 ± 0.003	23 ± 3
8	3.4.5-Trimethoxy-benzyl-	0.33	40°	ca. 0.0014	ca. 500

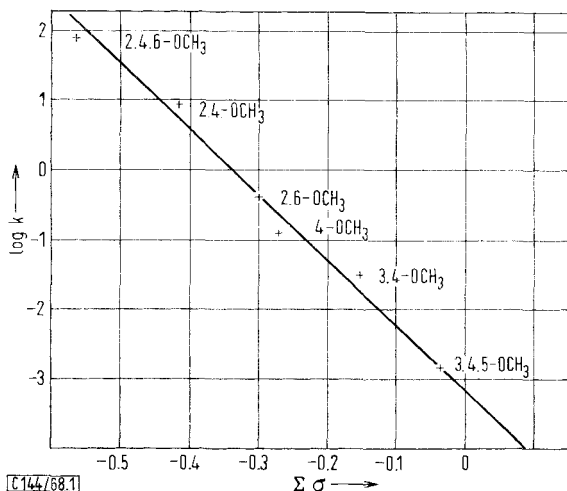
<sup>a)</sup> Aus der Anfangsgeschwindigkeit abgeschätzt.

Erwartungsgemäß wird die Abspaltungsgeschwindigkeit durch elektronenliefernde Substituenten in *o*- und *p*-Stellung des Benzylrestes erhöht. Um eine allgemeine Beziehung zwischen Substituenteneinfluß und den Geschwindigkeitskonstanten zu erhalten, wurde die Hammett-Gleichung<sup>8)</sup> benutzt. Da *k*<sub>0</sub> beim *N*-Benzylbenzamid nicht bestimmt werden konnte, wurden die  $\sigma$ - und  $\Sigma\sigma$ -Werte<sup>9)</sup> der Versuche 6, 7 und 8 (Tab. 1) gegen  $\log k$  aufgetragen (Abbild. 1). Die daraus resultierende Gerade diente zur angenäherten Bestimmung von  $\sigma_{o-OCH_3}$ , wobei *k*<sub>15°</sub> aus Versuch 4 und der

<sup>8)</sup> L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. **59**, 96 (1937); Übersicht: H. H. Jaffé, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

<sup>9)</sup>  $\sigma_{p-OCH_3} = -0.268$ ;  $\sigma_{m-OCH_3} = +0.115$  nach D. H. McDaniel und H. C. Brown, J. org. Chemistry **23**, 420 (1958).

Temperaturfaktor  $k_{40^\circ}/k_{15^\circ} \sim 4.6$  aus Versuch 2 benutzt wurde. Das so erhaltene  $\sigma_{o\text{-OCH}_3} = -0.15$  lieferte für die Versuche 1 und 2  $\Sigma\sigma$ -Werte, die gegen  $k_{40^\circ}$  aufgetragen praktisch auf der Geraden liegen. Aus ihrer Neigung folgt eine Reaktionskonstante  $\rho \sim -9$ . Die Geschwindigkeitskonstante  $k_0$  für *N*-Benzyl-benzamid läßt sich zu  $6 \cdot 10^{-4}$  abschätzen,  $t_{1/2}$  zu ca. 1000 Stdn.



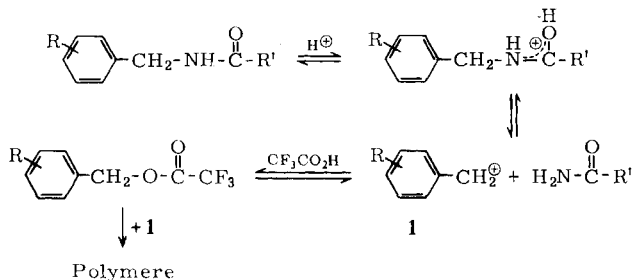
Abbild. 1. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  von den  $\Sigma\sigma$ -Werten bei der Solvolyse von im Benzylrest subst. *N*-Benzyl-benzamiden in wasserfreier Trifluoressigsäure bei  $40^\circ$

Für die Abspaltung von Benzylresten mit  $\Sigma\sigma < 0$  gilt demnach angenähert die Hammett-Beziehung  $\log k_{40^\circ} \sim -9 \Sigma\sigma - 3.2$ . Dabei scheinen die *o*-Substituenten einen weitgehend konstanten Beitrag zur Reaktionsgeschwindigkeit zu leisten. Um eine meßbare Abspaltung vom Amidstickstoff beobachten zu können, muß mindestens ein elektronenliefernder Substituent in *o*- oder *p*-Stellung vorhanden sein. Praktischen Wert als Schutzgruppen haben nur Benzylreste mit *o*- und *p*-ständigen Methoxygruppen, deren  $\Sigma\sigma$  unter  $-0.4$  liegt.

Eine ähnliche Abhängigkeit der Abspaltungsgeschwindigkeiten substit. Benzylreste von den Hammettschen Konstanten für  $\sigma < 0$  wurde von Bláha und Rudinger<sup>10)</sup> bei der Acidolyse substit. *N*-Benzylloxycarbonyl-glycine mit HBr/Eisessig festgestellt. Interessant ist die vergleichbar hohe negative Reaktionskonstante  $\rho = -7.8$ , so daß auch bei unseren Reaktionen ein  $S_N1$ -Mechanismus der Solvolyse am wahrscheinlichsten ist. Während die Acidolyse von Benzylurethanen wegen der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung irreversibel ist, wird der Verlauf der Benzylabspaltung bei *N*-Benzyl-säureamiden durch das Verhalten des substit. Benzyl-Kations **1** bestimmt. Reagiert das Kation mit dem entstandenen Trifluoressigsäure-benzylester unter Bildung von Benzylpolymeren weiter, so beobachtet man einen vollständigen Ablauf der Reaktion (Versuche 2 bis 8). Ist die Polymerisation z. B. aus sterischen Gründen erschwert, wie beim 2,4,6-Trimethoxy-benzyl-Kation, so stellt sich ein Gleichgewicht ein, das im erwähn-

<sup>10)</sup> K. Bláha und J. Rudinger, Collect. czechoslov. chem. Commun. **30**, 585 (1965).

ten Fall nach etwa 40 Min. bei 15° zu 79% auf der Seite des Benzamids liegt. Setzt man als Kationenfänger Anisol<sup>11)</sup> zu, so entsteht quantitativ Benzamid.



*N*-Trifluoracetyl-glycin-[2.4.6-trimethoxy-benzylamid] (= TFA-Gly-NH-TMB) erreicht das Gleichgewicht etwas langsamer (ca. 82% TFA-Gly-NH<sub>2</sub> nach 120 Min. bei 15°) und benötigt für die quantitative Abspaltung des TMB-Restes den Zusatz stärkerer Nucleophiler wie Resorcindimethyläther oder Benzylmercaptan. Beim *N,N*-Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-benzamid (= *N,N*-Bis-DMB-benzamid) verläuft die Abspaltung der beiden DMB-Reste mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dünnschichtchromatographisch läßt sich nachweisen, daß ein Rest schon in wenigen Min. bei 15° quantitativ abgespalten wird, so daß das kinetische Verhalten mit dem der monosubstit. Verbindung übereinstimmt (Versuch 3).

Alle DMB-Amide zeigen beim Lösen in Trifluoressigsäure die rotviolette Farbe des DMB-Kations, die nach einiger Zeit unter Ausfallen der Benzylpolymeren verbleißt. Dies kann zum Erkennen DMB-geschützter Amide auf Dünnschichtplatten benutzt werden. 2.4-Dimethoxybenzylamin wird beim Stehenlassen in Trifluoressigsäure nicht verändert.

Zum Vergleich mit den substit. *N*-Benzyl-benzamiden wurde auch das kinetische Verhalten von *N*-Trityl-, *N*-Benzhydryl- und *N*-tert.-Butyl-benzamid bei der Solvolyse in Trifluoressigsäure untersucht (Tab. 2).

Tab. 2. Solvolyse von *N*-Trityl-, *N*-Benzhydryl- und *N*-tert.-Butyl-benzamid in wasserfreier Trifluoressigsäure

Nr.	<i>N</i> -substit. Benzamid	Konz. (mMol · ccm <sup>-1</sup> )	Temp.	<i>k</i> (Std. n. <sup>-1</sup> )	<i>t</i> <sub>1/2</sub> (Std. n.)
9	Trityl-	0.50	0°	12 ± 1	0.058 ± 0.006
10	Benzhydryl-	0.35	15°	ca. 0.08 <sup>a)</sup>	ca. 9
11	tert.-Butyl-	0.60	72° <sup>b)</sup>	ca. 0.35	ca. 2

<sup>a)</sup> Aus der Anfangsgeschwindigkeit ermittelt.

<sup>b)</sup> Siedende Trifluoressigsäure unter Rückfluß.

Danach wird der Tritylrest bei 0° schneller vom Amidstickstoff abgespalten als alle untersuchten Benzylreste. Eine Rückreaktion der Trityl-Kationen mit dem Amid findet nicht statt. Im Gegensatz dazu beobachtet man beim *N*-Benzhydryl-benzamid die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen substit. und unsubstit. Benzamid und Trifluoressigsäure-benzhydrylester. In Tab. 3 sind die Ausbeuten angegeben, in denen die Verbindungen unter wechselnden Reaktionsbedingungen isoliert werden konnten.

<sup>11)</sup> F. Weygand und W. Steglich, Z. Naturforsch. **14b**, 472 (1959).

Tab. 3. Spaltung und Bildung von *N*-Benzhydryl-carbonsäureamiden in wasserfreier Trifluoressigsäure

Nr.	Eingesetzte Verbindungen	Konz. (mmol · ccm <sup>-1</sup> )	Temp.	Zeit (Stdn.)	Benzamid bzw. TFA-Gly-NH <sub>2</sub> (%)	Substit. Amid (%)
1	<i>N</i> -Benzhydryl-benzamid	0.35	15°	17	36	nicht bestimmt
			15°	46	36	40
2	<i>N</i> -Benzhydryl-benzamid + Benzylmercaptan	0.35	15°	20	86	13 <sup>a)</sup>
		0.35				
3	Benzamid + Trifluoressigsäure-benzhydrylester	0.35	15°	17	32	63
		0.35				
4	Benzamid + Trifluoressigsäure-benzhydrylester	0.35	15°	17	16	75
		0.70				
5	TFA-Glycin-benzhydryl-amid	0.30	22°	19.5	16	74
			22°	65	38	55
6	TFA-Glycin-amid + Trifluoressigsäure-benzhydrylester	0.30	22°	19.5	46	47
			22°	65	47	46

<sup>a)</sup> Neben 78% Benzyl-benzhydryl-thioäther.

Wie die Versuche 1 und 3 sowie 5 und 6 (Tab. 3) zeigen, wird von beiden Seiten annähernd die gleiche Produktzusammensetzung erreicht. Dabei wird das TFA-Glycin-benzhydrylamid deutlich langsamer gespalten als das *N*-Benzhydryl-benzamid. Benzylmercaptanzusatz erhöht die Ausbeute an Benzamid auf 86%. Daß dabei keine quantitative Abspaltung erzielt wird, ist wohl auf die Ausbildung eines neuen Gleichgewichtes zurückzuführen. Dafür sprechen Versuche von *Hanson* und *Law*<sup>12)</sup>, die bei der Acidolyse von *N*-Benzhydryl-L-cystein mit HBr/Eisessig bei Raumtemperatur nur 9% Benzhydrylabspaltung beobachteten. Die Ausbildung von Gleichgewichten wird durch die Unfähigkeit der Benzhydryl-Kationen zum elektrophilen Angriff auf Trifluoressigsäure-benzhydrylester erklärt. *N*-tert.-Butyl-benzamid wird erst von siedender Trifluoressigsäure meßbar schnell gespalten. Der tert.-Butylrest ist daher für den Schutz von Amidfunktionen in der Peptidchemie ohne Bedeutung.

Bei der Acidolyse von *N*-Benzyloxycarbonylverbindungen wurde wiederholt beobachtet, daß protonierte N- oder S-Atome in Nähe des Reaktionszentrums die Abspaltung der Schutzgruppe verlangsamen<sup>13)</sup>. Zum Studium dieses Effektes bei Säureamid-schutzgruppen verfolgten wir die Solvolyse der DMB-Amide des Glycins und seiner Di- und Tripeptide in wasserfreier Trifluoressigsäure (Tab. 4). Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgte beim TFA-Gly-NH-DMB gravimetrisch, in den

<sup>12)</sup> *R. W. Hanson* und *H. D. Law*, J. chem. Soc. [London] **1965**, 7285.

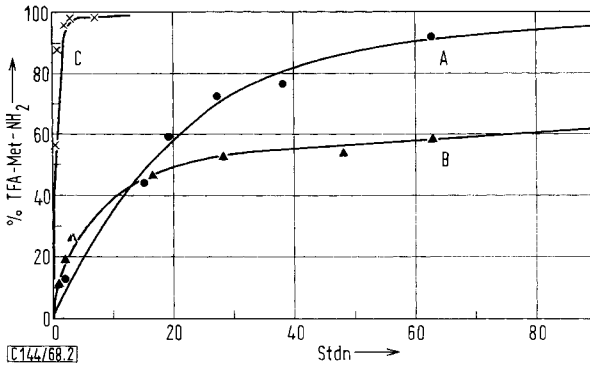
<sup>13)</sup> Vgl. I. c.<sup>11)</sup> und die bei I. c.<sup>10)</sup> angegebene Literatur.

anderen Fällen UV-spektrometrisch aus der Abnahme der Extinktion der wasserlöslichen Reaktionsprodukte. Zur Verhinderung einer Reaktion der DMB-Kationen mit dem DMB-Amid wurde Benzylmercaptan zugesetzt.

Tab. 4. Abspaltung von DMB-Resten aus Aminosäure- und Peptidderivaten mi. wasserfreier Trifluoressigsäure bei 15°

Nr.	Verbindung	Konz. (mMol · ccm <sup>-1</sup> )	Benzylmercaptan (mMol · ccm <sup>-1</sup> )	<i>k</i> (Std <sup>n</sup> . <sup>-1</sup> )	<i>t</i> <sub>1/2</sub> (Std <sup>n</sup> .)
1	TFA-Gly-NH-DMB	0.31	—	0.35 ± 0.04	2.0 ± 0.2
2	TFA-Gly-NH-DMB	0.031	0.085	0.20 ± 0.02	3.5 ± 0.4
3	Gly-NH-DMB · HCl	0.03	0.085	0.044 ± 0.006	16 ± 2
4	(Gly) <sub>2</sub> -NH-DMB · HCl	0.03	0.085	0.15 ± 0.02	4.6 ± 0.5
5	(Gly) <sub>3</sub> -NH-DMB · HCl	0.03	0.085	0.16 ± 0.02	4.2 ± 0.5

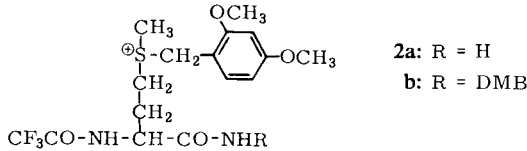
Wie erwartet, macht sich der hemmende Einfluß der NH<sub>3</sub><sup>⊕</sup>-Gruppe am stärksten beim Gly-NH-DMB bemerkbar und nimmt mit zunehmender Entfernung von der DMB-Amidgruppierung rasch ab. So ist zwischen dem Di- und Tripeptidderivat nur noch ein geringer Unterschied in den Abspaltungsgeschwindigkeiten festzustellen. Sie nähern sich dem *k*-Wert von TFA-Gly-NH-DMB (Versuch 2), das seinerseits etwa sechsmal langsamer gespalten wird als DMB-Benzamid. Die Verlangsamung ist wohl darauf zurückzuführen, daß auch die *N*-TFA-Gruppe zu einem gewissen Grad protoniert vorliegt. Wie empfindlich die Abspaltungsgeschwindigkeit auf den Zusatz einer schwachen Base ist, zeigt der Vergleich der Versuche 1 und 2.



Abbild. 2. Abspaltung der substit. Benzylreste von TFA-DL-Met-NH-DMB (0.25 mMol/ccm) (A), TFA-DL-Met-NH-TMB (0.12 mMol/ccm) (B) und TFA-DL-Met-NH-TMB (0.035 mMol/ccm) + Benzylmercaptan (0.085 mMol/ccm) (C) in wasserfreier Trifluoressigsäure bei 15°

Einer komplizierteren Kinetik folgt die DMB-Abspaltung beim TFA-DL-Met-NH-DMB (Abbild. 2, Kurve A). Hier verläuft die log Ausbeute/Zeit-Kurve nicht linear, sondern geht nach anfänglich rascherer Abnahme allmählich in eine schwächer geneigte

Gerade über. Da am Ende TFA-DL-Met-NH<sub>2</sub> in hoher Ausbeute vorliegt, muß bei der Reaktion die Bildung eines Zwischenproduktes angenommen werden, das dann langsamer in das Amid zerfällt. Dafür kommen in erster Linie Sulfoniumsalze des Typs 2 in Betracht.



Bei der Abspaltung des TMB-Restes aus TFA-DL-Met-NH-TMB (Abbild. 2, Kurve B) wird nach etwa 60 Std. ein Gleichgewicht erreicht, bei dem noch ca. 40% Ausgangsmaterial vorhanden sind. Bei Zusatz von Benzylmercaptan, Anisol oder Resorcindimethyläther (Abbild. 2, Kurve C) liegen bereits nach 3 Std. über 90% TFA-DL-Met-NH<sub>2</sub> vor. Präparativ wurden nach 5 stdg. Reaktionszeit bei Raumtemperatur 85% isoliert.

## B. Vergleichende Untersuchung der Abspaltung von Benzylresten aus Amiden und Urethanen

Für eine praktische Verwendung in der Peptidchemie werden von den untersuchten Resten nur der DMB-, TMB- und Trityl-Rest von Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur genügend schnell vom Amidstickstoff abgespalten. Davon scheidet der Trityl-Rest auf Grund seiner großen Säureempfindlichkeit aus, die keine Differenzierung der Abspaltung gegenüber *N*-BOC- oder *N*-Z(OCH<sub>3</sub>)-Schutzgruppen erlaubt. Wie Tab. 5 zeigt, sind DMB- und TMB-Reste dagegen gut mit säureempfindlichen Urethanschutzgruppen zu kombinieren. In den meisten Fällen wurden nur die DMB-Verbindungen untersucht, doch lassen sich die Ergebnisse auf den TMB-Rest übertragen, wenn man dessen größere Säurelabilität berücksichtigt. In Tab. 5 sind zu Vergleichszwecken auch einige Verbindungen mit Benzyl- und *p*-Methoxy-benzylamid-Resten aufgeführt. Die Darstellung der Verbindungen erfolgte nach bekannten Methoden und ist im Versuchsteil beschrieben.

Die bei den verschiedenen Abspaltungsmethoden erhaltenen Ergebnisse werden nachstehend kurz diskutiert.

### a) HCl/Methanol bei Raumtemperatur

Die Behandlung mit ca. 1 *n* methanolischer HCl-Lösung bei Raumtemperatur bietet die Möglichkeit, Z(OCH<sub>3</sub>)-Gruppen in Gegenwart von DMB- oder TMB-Amiden selektiv abzuspalten. Selbst Z-Gly-N(DMB)<sub>2</sub>, das in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur bereits nach 3 Min. einen DMB-Rest quantitativ verliert, ist nach dreitägigem Stehenlassen in methanolischer HCl-Lösung unverändert. Ein Zusatz von Kationenfängern ist nicht notwendig.

### b) Trifluoressigsäure (0–20°)

Wegen des großen Geschwindigkeitsunterschiedes der Z(OCH<sub>3</sub>)- und DMB-Amid-Spaltung in Trifluoressigsäure bietet die Methode eine recht gute, aber keine

Tab. 5. Abspaltung von Benzylresten aus Amidinen und Urethanen unter verschiedenen Bedingungen

Verbindung	Methode	Temp.	Zeit	Reaktionsprodukte	Ausb. (%)
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-NH-DMB	HCl/Methanol	20°	5 Std.	Gly-NH-DMB · HCl	86
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-N(DMB) <sub>2</sub>	HCl/Methanol	20°	4 Std.	Gly-N(DMB) <sub>2</sub> · HCl	92
Z(OCH <sub>3</sub> )-Met-NH-DMB	HCl/Methanol + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SH	20°	24 Std.	Met-NH-DMB · TosOH	80
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-Gly-NH-DMB	HCl/Methanol	20°	4 Std.	Gly-Gly-NH-DMB · HCl	81
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-NH-TMB	HCl/Methanol	20°	3 Std.	Gly-NH-TMB · HCl	86
Z(OCH <sub>3</sub> )-Met-NH-TMB	HCl/Methanol + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SH	20°	24 Std.	Met-NH-TMB · HCl	73
Z-Gly-(Bzl)Gly	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	72°	30 Min. 60 Min.	Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup> Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup> + wenig Gly-Gly	
Z-Gly-(DMB)Gly	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Anisol	20°	20 Std.	Gly-Gly, Spuren Z-Gly-Gly	
Z-Gly-(DMB)Leu	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + CH <sub>3</sub> SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72°	60 Min.	Gly-Gly	80
Z-Gly-(DMB)Phe	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Resorcin- dimethyläther	20°	4 Std.	Z-Gly-Phe	67
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(Bzl)Gly	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Anisol	72° 0°	45 Min. 10 Min.	Gly-Phe Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup>	84
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly <sup>b)</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Anisol	72° 0°	2 Std. 10 Min.	Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup> Gly-(pMB)Gly <sup>a)</sup>	74
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-Gly-Gly-NH- DMB	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Resorcin- dimethyläther	20° 72° 20°	10 Min. 2 Std. 7 Min.	Gly-(pMB)Gly <sup>a)</sup> Gly-Gly, Spuren Gly-(pMB)Gly Gly-Gly-Gly-NH-DMB	81
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + Anisol	0°	10 Min.	Gly-(DMB)Gly <sup>a)</sup>	69
Z(OCH <sub>3</sub> )-Leu-Met-NH-TMB	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SH	20°	12 Std. 72° 20 Min. 4 Std.	Gly-Gly, Spuren Gly-(DMB)Gly Gly-Gly Leu-Met-NH <sub>2</sub>	78
Z-Gly-(DMB)Gly	HCO <sub>2</sub> H <sup>c)</sup> + Anisol	100°	20 Min.	Z-Gly-Gly <sup>a)</sup>	79
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(Bzl)Gly	HCO <sub>2</sub> H <sup>c)</sup> + Anisol	100°	15 Min.	Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup>	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly	HCO <sub>2</sub> H <sup>c)</sup> + Anisol	100°	15 Min.	Gly-(pMB)Gly <sup>a)</sup>	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	HCO <sub>2</sub> H <sup>c)</sup> + Anisol	0°	30 Min.	Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly, wenig Gly-(DMB)Gly	
Z-Gly-(Bzl)Gly	HBr/Eisessig	20°	12 Std. 100° 2 Min. 15 Min. 45 Min.	Gly-(DMB)Gly <sup>a)</sup> Gly-(DMB)Gly <sup>a)</sup> Gly-Gly, wenig Gly-(DMB)Gly Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup>	70
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly	HBr/Eisessig	20°	45 Min.	Gly-Gly, wenig Gly-(pMB)Gly	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	HBr/Eisessig	20°	45 Min.	Gly-Gly, Spuren Gly-(DMB)Gly	
Z-Gly-N(DMB) <sub>2</sub>	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-N(DMB) <sub>2</sub> · HCl	83
Z-Gly-(Bzl)Gly	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-(Bzl)Gly <sup>a)</sup>	
Z-Gly-(DMB)Gly	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-(DMB)Gly <sup>a)</sup>	71
Z-Gly-(DMB)Leu	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-(DMB)Leu <sup>a)</sup>	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-(pMB)Gly <sup>a)</sup>	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	katal. Hydrierung <sup>d)</sup>			Gly-(DMB)Gly <sup>a)</sup>	93
Z-Gly-(Bzl)Gly	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Gly-Gly, wenig Gly-(Bzl)Gly	
Z-Gly-NH-DMB	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Gly-NH-DMB <sup>a)</sup>	
Z-Met-NH-DMB	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Met-NH-DMB · TosOH	85
Z-Gly-(DMB)Gly	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Gly-Gly und Gly-(DMB)Gly (ca. 1 : 1)	
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Gly-Gly	91
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	Na in fl. NH <sub>3</sub> <sup>e)</sup>			Gly-Gly, wenig Gly-(pMB)Gly Gly-Gly, Spuren Gly-(DMB)Gly	

a) Einziger Fleck im Dünnschichtchromatogramm, Kieselgel G nach Stahl, n-Butanol/Essigsäure/Wasser (4:1:1 vol), Sichtbarmachung mit Ninhydrin oder konz. Schwefelsäure oder Jod.

b) pMB = p-Methoxy-benzyl.

c) 99,5proz. Ameisensäure.

d) Pd/C, 1 ccm 0,5*n* absol. methanolische HCl-Lösung für 100 mg Substanz.

e) Unter Aceton/Trockeneisabkühlung, 20 Min.

f) Wie e), jedoch anschließend 20 Min. ohne Kühlung.



absolute Differenzierung zwischen den beiden Gruppen. Ähnliche Verhältnisse dürften auch für *N*-BOC-Reste gelten. Um die DMB-Gruppe vor dem Angriff der *p*-Methoxy-benzyl-Kationen zu schützen, müssen leicht substituierbare Aromaten, wie Anisol oder Resorcindimethyläther, zugesetzt werden. Bei den *Z*-Verbindungen sind die Verhältnisse umgekehrt. Hier wird die DMB-Gruppe rascher abgespalten als der Urethanrest. Trotz der guten Ausbeuten ist wiederum nur eine partielle Differenzierung möglich, die sich durch Verwendung des TMB-Restes an Stelle des DMB-Restes steigern lassen sollte.

c) *Ameisensäure*

Ameisensäure spaltet den  $Z(OCH_3)$ -Rest in einigen Stdn. bei Raumtemperatur, den DMB-Rest aber erst in der Hitze ab<sup>1)</sup>. Die Methode bringt gegenüber b) nur eine Verlangsamung der Abspaltungsgeschwindigkeiten, kaum aber eine bessere Differenzierung. Dies gilt sowohl für den  $Z(OCH_3)$ -Rest gegenüber dem DMB-Rest als auch für den DMB-Rest gegenüber dem *Z*-Rest. Beim *Z*-Gly- $N(DMB)_2$  wird ein DMB-Rest nach einigen Stdn. bei Raumtemperatur abgespalten. Erwartungsgemäß wird der *p*MB-Rest im  $Z(OCH_3)$ -Gly-(*p*MB)Gly auch durch 15 Min. Kochen in Ameisensäure nicht angegriffen.

d) *HBr/Eisessig*

Diese Methode bietet gegenüber der Solvolyse in Trifluoressigsäure keinen Vorteil, zumal bei der Umsetzung von *N*-[2,4-Dimethoxy-benzyl]-benzamid mit HBr/Eisessig bei Raumtemperatur Nebenprodukte, wie Methylen-bis-benzamid, entstehen.

e) *Katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle*

Auf diese Weise können *Z*- oder  $Z(OCH_3)$ -Gruppen ohne Angriff auf DMB-, *p*MB- oder Benzyl-Reste abgespalten werden<sup>14)</sup>. Die Beständigkeit von Benzylamiden gegenüber katalytischer Hydrierung wurde schon früher beobachtet<sup>3,4,15)</sup>.

f) *Natrium in flüssigem Ammoniak*

Im Gegensatz zu sek. Amiden mit DMB-, *p*MB- oder Benzyl-Gruppen werden prim. DMB-Amide von Natrium in flüssigem Ammoniak bei  $-60^\circ$  nicht angegriffen. Bei der Spaltung von *Z*-Gly- $N(DMB)_2$  scheinen Nebenreaktionen einzutreten. Über die Abspaltung einer Benzylgruppe von einem sek. Amid mit Na/flüss. Ammoniak wurde bereits von *Stelakatos* und *Argyropoulos*<sup>15)</sup> berichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Stipendium an R. Akhtar.

<sup>14)</sup> Das Verhalten von TMB-Verbindungen muß noch untersucht werden.

<sup>15)</sup> G. C. *Stelakatos* und N. *Argyropoulos*, Chem. Commun. 1966, 270.

## Beschreibung der Versuche

### Substituierte Benzylamine

**2,4-Dimethoxy-benzylamin:** Aus 2,4-Dimethoxy-benzaldehyd oder 2,4-Dimethoxy-benzonitril durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel bei 110° und 120–170 atü in ammoniakgesättigtem Methanol. Ausb. 75%, Sdp.<sub>0,1</sub> 100°, Sdp.<sub>15</sub> 142–143°. Die Verbindung wurde als Hydrochlorid analysiert (Schmp. 186°).

$C_9H_{14}NO_2]Cl$  (203.7) Ber. C 53.08 H 6.93 N 6.88 Gef. C 52.84 H 7.06 N 7.06

**2,6-Dimethoxy-benzylamin:** Aus 2,6-Dimethoxy-benzonitril wie die voranstehende Verbindung. Zur Reinigung wurde bei 0.05 Torr sublimiert. Ausb. 46%, Schmp. 85–86°.

$C_9H_{13}NO_2$  (167.2) Ber. C 64.65 H 7.83 N 8.37 Gef. C 64.56 H 7.87 N 8.21

Auf die gleiche Weise wurden 3,5-Dimethoxy-<sup>16)</sup>, 3,4,5-Trimethoxy-<sup>17,18)</sup>, 2,4,6-Trimethoxy-<sup>19)</sup> und *p*-Dimethylamino-benzylamin<sup>20,21)</sup> hergestellt.

**Bis-[2,4-dimethoxy-benzyl]-amin:** 100 g (0.6 Mol) 2,4-Dimethoxy-benzaldehyd und 99 g (0.59 Mol) 2,4-Dimethoxy-benzylamin wurden in 250 ccm Toluol mit etwas Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider gekocht. Nachdem sich die ber. Wassermenge angesammelt hatte, wurde das Toluol i. Vak. verdampft und der ölige Rückstand nach Aufnehmen in 500 ccm Dioxan und 100 ccm Wasser unter Kühlung langsam mit einer wäbr. Lösung von 8.6 g Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wurde bei 5–10° gerührt, und in Abständen von 2 Stdn. wurden noch 2mal je 2.9 g Natriumborhydrid zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde mit 400 ccm Wasser verdünnt, dann mit 400 ccm Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase mit ca. 1/1 n HCl ausgezogen, die wäbr. Lösung mit starker Natronlauge (aus 50 g NaOH) alkalisch gemacht und 3 mal mit je 500 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Natriumsulfat verdampfte man das Lösungsmittel und versetzte den öligen Rückstand mit 250 ccm Benzol sowie 69 g (0.6 Mol) Trifluoressigsäure. Auf Zugabe von 500 ccm Äther kristallisierte das Trifluoressigsäurebenzylamin beim Stehenlassen im Eisschrank aus. Ausb. 132.5 g (52%) (Benzol/Äther), Schmp. 132–133°.

$C_{18}H_{24}NO_4]CF_3CO_2$  (431.4) Ber. C 55.70 H 5.60 N 3.25 Gef. C 55.77 H 5.64 N 3.23

Das freie Amin konnte nur in kleinen Mengen i. Ölpumpenvak. destilliert werden, bei größeren Mengen trat Zersetzung ein. Sdp.<sub>0,3</sub> 197°.

$C_{18}H_{23}NO_4$  (317.4) Ber. C 68.10 H 7.30 N 4.41 Gef. C 67.65 H 6.99 N 4.29

### Substituierte N-Benzyl-benzamide

Sie wurden aus substit. Benzylaminen und Benzoylchlorid in Chloroform unter Zusatz von 1 Äquiv. Triäthylamin hergestellt. Eigenschaften und analytische Daten s. Tab. 6.

**Trifluoressigsäure-benzhydriylester:** 18.4 g Benzhydrol wurden unter Eiskühlung und starkem Rühren langsam mit 22 g Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 14 Stdn. bei Raumtemp. wurden die leichtflüchtigen Produkte i. Wasserstrahlvak. entfernt. Sdp.<sub>0,25</sub> 86–88°. Ausb. 25 g (89%), Schmp. 40–41°.

$C_{15}H_{11}F_3O_2$  (280.2) Ber. C 64.32 H 3.96 Gef. C 64.14 H 3.96

<sup>16)</sup> M. E. Kuehne und B. F. Lambert, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4278 (1959).

<sup>17)</sup> A. Heffner und R. Capellmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3634 (1905).

<sup>18)</sup> F. Benington, R. D. Morin und L. C. Clark jr., J. org. Chemistry **21**, 1545 (1956).

<sup>19)</sup> G. R. Ramage, J. L. Simonsen und W. J. I. Stowe, J. chem. Soc. [London] **1939**, 89.

<sup>20)</sup> C. W. Shoppee, J. chem. Soc. [London] **1931**, 1225.

<sup>21)</sup> G. Sunagawa, I. Ichii und N. Yoshida, Pharmac. Bull. [Tokyo] **3**, 109 (1955).

Tab. 6. Im Benzylrest substit. *N*-Benzyl-benzamide

<i>N</i> -substit.-Benzamid	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				Ber.	Gef.
2.4-Dichlor-benzyl-	76	104—105 <sup>a)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO (280.2)	C 60.02 H 3.96 N 5.00	60.01 4.30 4.65
2.4-Dimethoxy-benzyl-	96	103 <sup>b)</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	C 70.83 H 6.32 N 5.17	70.97 6.28 5.19
2.6-Dimethoxy-benzyl-	70	94 <sup>b)</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	C 70.83 H 6.32 N 5.17	70.64 6.53 5.19
3.4-Dimethoxy-benzyl-	91	100—101 <sup>b)</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	C 70.83 H 6.32 N 5.17	71.04 6.40 5.10
3.5-Dimethoxy-benzyl-	91	106 <sup>b)</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	C 70.83 H 6.32 N 5.17	70.99 6.36 5.16
2.4.6-Trimethyl-benzyl-	69	153—154 <sup>c)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO (253.4)	C 80.60 H 7.56 N 5.53	80.34 7.50 5.49
2.4.6-Trimethoxy-benzyl-	76	128 <sup>a)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (301.4)	C 67.76 H 6.37 N 4.65	67.50 6.56 4.59
3.4.5-Trimethoxy-benzyl-	33 <sup>d)</sup>	114 <sup>a)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (301.4)	C 67.76 H 6.37 N 4.65	67.74 6.51 4.64
<i>N,N</i> -Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-	95	127 <sup>c)</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> (421.5)	C 71.24 H 6.43 N 3.33	71.02 6.42 3.46

<sup>a)</sup> Aus CHCl<sub>3</sub>/Petroläther. — <sup>b)</sup> Aus Essigester/Petroläther. — <sup>c)</sup> Aus Benzol/Petroläther. — <sup>d)</sup> Ausgangsamin unrein.

*N*-Benzhydryl-benzamid: 2.8 g Trifluoressigsäure-benzhydrylester und 1.21 g Benzamid wurden in 30 ccm Trifluoressigsäure 17 Stdn. bei 15° stehengelassen. Die Trifluoressigsäure wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand gut mit 100 ccm Wasser gewaschen, wobei er kristallisierte. Aus CHCl<sub>3</sub>/Petroläther 1.80 g (63%), Schmp. 169—170° (Lit.<sup>22</sup>): 172°. Aus der wäßr. Lösung wurden 0.38 g Benzamid (32%) zurückgewonnen.

Analog wurden aus Benzhydrylchlorid und Benzamid in Trifluoressigsäure nach 18 Stdn. bei 15° 36% *N*-Benzhydryl-benzamid und 60% Benzamid isoliert.

*N*-Acyl-aminosäure-[2.4-dimethoxy-benzylamide] und *N*-Acyl-aminosäure-[2.4.6-trimethoxy-benzylamide]

a) Nach der Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxy-succinimid-Methode<sup>23)</sup>

50 mMol *N*-Acyl-aminosäure und 60 mMol (6.9 g) *N*-Hydroxy-succinimid wurden in Chloroform oder Dimethylformamid (Versuch 3, Tab. 7) gelöst und unter Eiskühlung und Rühren

<sup>22)</sup> M. Busch und L. Leefhelm, J. prakt. Chem. [2] 77, 1 (1908).

<sup>23)</sup> E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. 99, 110 (1966); F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch. 21 b, 426 (1966).

mit 55 mMol (11.3 g) *Dicyclohexylcarbodiimid* in wenig Chloroform versetzt. Nach 5 bis 10 Min. bei Raumtemp. wurden 50 mMol *Amin* zugegeben. Anderntags wurde der gebildete *Dicyclohexylharnstoff* abgesaugt, bei Verwendung von *Dimethylformamid* als Lösungsmittel mit Chloroform oder Essigester verdünnt und die Lösung mit verd. Salzsäure (bei *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-Verbindungen mit verd. Citronensäure), gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Der nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wurde aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Durch die intermediäre Bildung des *N*-Hydroxy-succinimidesters wurde ein Ausfallen schwerlöslicher Salze zwischen *N*-Acyl-aminosäure und *Amin* verhindert, was bei alleiniger Verwendung von *Dicyclohexylcarbodiimid* zu stark verminderten Ausbeuten führte (Versuch 7, Tab. 7).

b) *Nach der Inamin-Methode*<sup>24)</sup>: Der Lösung von 50 mMol *N*-Acyl-aminosäure und 50 mMol *Amin* in 100 ccm Tetrahydrofuran wurden innerhalb einer Stde. unter Rühren 50 mMol (5.55 g) *1-Diäthylamino-propin-(1)* in 50 ccm Tetrahydrofuran zugetropft. Nach einer weiteren Stde. wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand wie bei Methode a) weiter verarbeitet. Zuletzt wurde der Rückstand zur Entfernung von gebildetem Propionsäure-diäthylamid gut mit Petroläther gewaschen und aus Essigester/Petroläther umkristallisiert (s. Tab. 7).

Tab. 7. *N*-Acyl-aminosäure-DMB-amide und *N*-Acyl-aminosäure-TMB-amide

Nr.	Verbindung	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
1	TFA-Gly-NH-DMB	84 <sup>a)</sup>	107—108°	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (320.3)	Ber. 48.74 Gef. 49.01	4.72 4.90	8.75 8.64
2	TFA-Gly-NH-TMB	77 <sup>a)</sup>	157°	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (350.3)	Ber. 48.00 Gef. 48.37	4.89 5.04	8.00 7.92
3	TFA-DL-Met-NH-DMB	69 <sup>a)</sup>	125°	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (394.3)	Ber. 48.73 Gef. 48.63	5.37 5.45	7.09 6.91
4	TFA-DL-Met-NH-TMB	66 <sup>a)</sup>	153—154°	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (408.3)	Ber. 48.10 Gef. 48.29	5.46 5.74	6.60 6.80
5	Z-Gly-N(DMB) <sub>2</sub>	84 <sup>b)</sup>	134°	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (508.6)	Ber. 66.14 Gef. 66.29	6.35 6.42	5.51 5.59
6	Z-Met-NH-DMB	95 <sup>a)</sup> 85 <sup>b)</sup>	127° <sup>1)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (432.6)	Ber. 61.07 Gef. 60.91	6.51 6.10	6.47 6.34
7	Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-NH-DMB	88 <sup>a)</sup> 13 <sup>c)</sup>	122—123°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (388.4)	Ber. 61.85 Gef. 61.86	6.23 6.43	7.22 7.30
8	Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-N(DMB) <sub>2</sub>	96 <sup>b)</sup>	115°	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (538.9)	Ber. 64.67 Gef. 64.69	6.37 6.35	5.20 5.31
9	Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-NH-TMB	63 <sup>a)</sup>	171°	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (418.4)	Ber. 60.27 Gef. 60.11	6.26 6.16	6.70 6.75
10	Z(OCH <sub>3</sub> )-Met-NH-DMB	70 <sup>a)</sup>	134—135° <sup>2)</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (461.4)	Ber. 59.71 Gef. 59.80	6.44 6.45	6.00 5.95
11	Z(OCH <sub>3</sub> )-Met-NH-TMB	88 <sup>a)</sup>	156—157° <sup>3)</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S (492.6)	Ber. 58.51 Gef. 58.47	6.54 6.70	5.68 5.82

a) Mit *Dicyclohexylcarbodiimid*/*N*-Hydroxy-succinimid. — b) Mit *1-Diäthylamino-propin-(1)*. — c) Mit *Dicyclohexylcarbodiimid*.

<sup>1)</sup> Aus CHCl<sub>3</sub>/Petroläther, [α]<sub>546</sub><sup>22</sup>: -12.4°. — <sup>2)</sup> [α]<sub>546</sub><sup>22</sup>: -7.2°. — <sup>3)</sup> [α]<sub>546</sub><sup>22</sup>: 5.5° (c = 3 in CHCl<sub>3</sub> in allen drei Fällen).

<sup>24)</sup> R. Buyle und H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **76**, 572 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 582 (1964); F. Weygand, W. König, R. Buyle und H. G. Viehe, *Chem. Ber.* **98**, 3632 (1965).

*N-Trifluoracetyl-glycin-benzhydrylamid*

a) Aus 4.0 g *TFA-Glycin*, 4.0 g *N-Hydroxy-succinimid*, 5.3 g *Dicyclohexylcarbodiimid* und 4.3 g *Benzhydrylamin* nach der allgemeinen Vorschrift a). Ausb. 5.7 g (72.5%), Schmp. 172–173° (Essigester/Petroläther).

$C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$  (336.3) Ber. C 60.71 H 4.49 N 8.32 Gef. C 60.47 H 4.53 N 8.17

*TFA-Glycin-tritylamid* ließ sich auf diese Weise nicht herstellen.

b) 0.5 g *TFA-Glycinamid* und 0.83 g *Trifluoressigsäure-benzhydrylester* wurden in 10 ccm *Trifluoressigsäure* 65 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Verdampfen der *Trifluoressigsäure* i. Vak. wurde *Methanol* nachdestilliert und der Rückstand gut mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über *KOH* aus *Essigester/Petroläther* 0.46 g (46%), Schmp. 170–171°. Aus der wäbr. Lösung wurden 0.23 g (46%) *TFA-Glycinamid* zurückgewonnen.

*Abspaltung des 2.4-Dimethoxy-benzyl-Restes aus N-TFA-Aminosäure-[2.4-dimethoxy-benzyl-amiden]*

*N-Trifluoracetyl-glycinamid*: 3.2 g *TFA-Gly-NH-DMB* wurden in 30 ccm *Trifluoressigsäure* 65 Stdn. bei 15° stengelassen. Nach Abdampfen der *Trifluoressigsäure* i. Vak. und 2maligem Nachdestillieren von *Methanol* wurde der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen, filtriert und die wäbr. Lösung mit 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus der wäbr. Lösung erhielt man nach Eindampfen i. Vak. und mehrfachem Nachdestillieren mit *Methanol* 1.52 g (90%) *Amid*, Schmp. 114–115° (*Essigester/Petroläther*).

$C_4H_5F_3N_2O_2$  (170.1) Ber. C 28.23 H 2.96 N 16.45 Gef. C 28.58 H 2.88 N 15.94

*N-Trifluoracetyl-DL-methioninamid*

a) 2.0 g (5.07 mMol) *TFA-DL-Met-NH-DMB* und 1.25 g (10 mMol) *Benzylmercaptan* wurden in 25 ccm *Trifluoressigsäure* 14 Stdn. bei 35° stengelassen. Nach Abdestillieren der *Trifluoressigsäure* i. Vak. und Nachdestillieren von *Methanol* wurde in 50 ccm Wasser aufgenommen, filtriert, die Lösung mit 20 ccm *Chloroform* ausgeschüttelt und die organische Phase mit 20 ccm Wasser extrahiert, worauf die vereinigten wäbr. Lösungen mit *Amberlite IR 45* neutralisiert wurden. Aus *Essigester/Petroläther* 1.08 g (87%), Schmp. 120°.

$C_7H_{11}F_3N_2O_2S$  (244.2) Ber. C 34.42 H 4.54 N 11.45 Gef. C 34.38 H 4.56 N 10.96

b) Aus 2.15 g (5 mMol) *TFA-DL-Met-NH-TMB* und 1.25 g (10 mMol) *Benzylmercaptan* in 25 ccm *Trifluoressigsäure* 5 Stdn. bei 20°. Die Aufarbeitung erfolgte, wie voranstehend beschrieben. Ausb. 0.92 g (85%), Schmp. 120°.

*Synthese von Glycyl-glycyl-glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid und Abspaltung des p-Methoxy-benzyloxycarbonyl-Restes von p-Methoxy-benzyloxycarbonyl-aminosäure-[2.4-dimethoxy-benzylamiden] und -[2.4.6-trimethoxy-benzylamiden]*

*Glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid*: 8.0 g *Z(OCH<sub>3</sub>)-Gly-NH-DMB* wurden in 50 ccm *Benzol* mit 70 ccm 1*n* *methanol*. *HCl*-Lösung 5 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Die Lösung wurde auf 1/3 ihres Volumens i. Vak. eingedampft und mit *Dioxan* wieder auf das ursprüngliche Volumen gebracht. Nach erneutem Eindampfen auf 1/3 des Volumens wurde mit Äther das *Hydrochlorid* ausgefällt und aus *Methanol/Äther* umkristallisiert. Ausb. 4.75 g (89%), Schmp. 182–184°.

$C_{11}H_{17}N_2O_3Cl$  (260.7) Ber. C 50.67 H 6.58 N 10.75 Gef. C 50.75 H 6.62 N 10.73

*Glycin-[2.4.6-trimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid*: 2.0 g *Z(OCH<sub>3</sub>)-Gly-NH-TMB* wurden in 40 ccm *Dioxan* und 40 ccm 1*n* *methanol*. *HCl*-Lösung 3 Stdn. stengelassen und wie im vorigen Beispiel aufgearbeitet. Ausb. 1.20 g (86%), Schmp. 205°.

$C_{12}H_{19}N_2O_4Cl \cdot H_2O$  (308.8) Ber. C 46.67 H 6.85 N 9.08 Gef. C 47.11 H 6.97 N 9.13

*Glycin-[bis-(2.4-dimethoxy-benzyl)-amid]-hydrochlorid*: 1.5 g  $Z(OCH_3)$ -Gly-N(DMB)<sub>2</sub> in 20 ccm Dioxan und 20 ccm 1 n methanol. HCl-Lösung lieferten nach 4 Stdn. 1.05 g (92%) *Hydrochlorid*, Schmp. 149–150°.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]Cl (410.9) Ber. C 58.44 H 6.63 N 6.82 Gef. C 58.46 H 6.81 N 6.68

*p-Methoxy-benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]*: 3.22 g  $Z(OCH_3)$ -Gly, 2.0 g *N-Hydroxy-succinimid*, 2.78 g *Dicyclohexylcarbodiimid*, 3.35 g *Gly-NH-DMB · HCl* und 1.95 g *Triäthylamin* wurden in 150 ccm Chloroform nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt und 48 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Vor der üblichen Aufarbeitung wurden wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindung noch 500 ccm Chloroform zugefügt. Aus Dimethylformamid/Äther 4.60 g (80%), Schmp. 135–136°.

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (445.5) Ber. C 59.31 H 6.11 N 9.43 Gef. C 59.32 H 6.20 N 9.50

*Glycyl-glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid*: 3.87 g  $Z(OCH_3)$ -Gly-Gly-NH-DMB wurden mit 80 ccm 0.3 n methanol. HCl-Lösung 9 Stdn. gerührt. Nach etwa 4 Stdn. trat völlige Lösung ein und kurz darauf kristallisierte das *Hydrochlorid* aus. Nach Zugabe von 100 ccm Äther ließ man über Nacht stehen. Ausb. 2.25 g (81%), Schmp. 207–208°.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]Cl (317.8) Ber. C 49.13 H 6.35 N 13.23 Gef. C 49.45 H 6.78 N 13.20

*p-Methoxy-benzyloxycarbonyl-glycyl-glycyl-glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]*: Die Darstellung erfolgte wie beim Dipeptidderivat aus 0.83 g  $Z(OCH_3)$ -Gly, 0.76 g *N-Hydroxy-succinimid*, 0.75 g *Dicyclohexylcarbodiimid*, 1.05 g *Gly-Gly-NH-DMB* und 0.35 g *Triäthylamin* in Dimethylformamid. Aus Dimethylformamid/Äther 1.15 g (69%), Schmp. 179–181°.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (502.5) Ber. C 57.35 H 6.03 N 11.30 Gef. C 57.26 H 6.29 N 11.24

*Glycyl-glycyl-glycin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid*: 1.0 g (2 mMol) der voranstehenden Verbindung wurden mit 3 ccm *Resorcindimethyläther* und 7 ccm *Trifluoressigsäure* 7 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde mit etwas Methanol nachdestilliert und durch Zugabe von 25 ccm 0.1 n methanol. HCl-Lösung und Äther das *Hydrochlorid* gefällt. Aus Methanol/Äther 0.60 g (81%), Schmp. 214–215° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]Cl (374.8) Ber. C 48.06 H 6.18 N 14.93 Gef. C 48.00 H 6.46 N 14.95

*L-Methionin-[2.4-dimethoxy-benzylamid]-p-toluolsulfonat*

a) 0.93 g  $Z(OCH_3)$ -Met-NH-DMB und 0.25 g *Benzylmercaptan* wurden in 10 ccm Dioxan mit 10 ccm 1 n methanol. HCl-Lösung 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Das ölige *Hydrochlorid* wurde in Wasser gelöst, worauf *Natriumhydrogencarbonat* zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Nach Verdampfen des Chloroforms nahm man in Methanol auf, versetzte mit 0.35 g *p-Toluolsulfonsäure* und fällte mit Äther das *Salz* aus. Ausb. 1.85 g (80%), Schmp. 148–149°,  $[\alpha]_{546}^{22}$ : –52.2° (c = 1 in H<sub>2</sub>O).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (470.7) Ber. C 53.58 H 6.42 N 5.95  
Gef. C 53.36 H 6.46 N 5.82

b) 2.6 g *Z-Met-NH-DMB* wurden in 50 ccm flüssigem *Ammoniak* bei –60° gelöst und mit *Natrium* bis zur Blaufärbung versetzt. Nach 20 Min. wurde die Lösung mit Äthanol entfärbt, i. Vak. nach Abdampfen des Ammoniaks eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Essigsäure bis auf pH 3–4 angesäuert, 2 mal mit Chloroform ausgeschüttelt und die wäbr. Lösung mit *Natriumhydrogencarbonat* alkalisch gemacht. Nach Ausziehen mit Chloroform und Trocknen mit Natriumsulfat wurde eingedampft und wie unter a) das *p-Toluolsulfonat* hergestellt. Ausb. 2.4 g (85%), Schmp. 148–149°.

*L*-Methionin-[2.4.6-trimethoxy-benzylamid]-hydrochlorid: 10 g *Z*(*OCH*<sub>3</sub>)-*L*-Met-NH-TMB und 5 g Benzylmercaptan in 300 ccm Dioxan wurden mit 100 ccm 2 *n* methanol. *HCl*-Lösung versetzt. Nach 24 Stdn. bei Raumtemp. wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 5.3 g (73%), Schmp. 233–234° (Zers.),  $[\alpha]_{546}^{22}$ : –67.8° (*c* = 1 in H<sub>2</sub>O).

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (364.9) Ber. C 49.37 H 6.90 N 7.67 Gef. C 49.54 H 7.01 N 7.72

*D,L*-Methionin-[2.4.6-trimethoxy-benzylamid]: 0.5 g (1.18 mMol) *TFA-D,L*-Met-NH-TMB wurden in 3 ccm Dioxan und 1 ccm 4 *n* NaOH 24 Stdn. auf 40° erwärmt. Nach Eindampfen i. Vak. löste man den Rückstand in 20 ccm Wasser, schüttelte 2 mal mit 20 ccm Chloroform aus, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, dampfte i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Chloroform/Petroläther um. Ausb. 0.35 g (90%), Schmp. 81–82°.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (328.4) Ber. C 54.85 H 7.36 N 8.53 Gef. C 54.86 H 7.45 N 8.54

*p*-Methoxy-benzoyloxycarbonyl-*L*-leucyl-*L*-methionin-[2.4.6-trimethoxy-benzylamid]: 3.25 g (11 mMol) *Z*(*OCH*<sub>3</sub>)-*L*-Leu, 2.3 g (20 mMol) *N*-Hydroxy-succinimid und 2.5 g (12.1 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden unter Eiskühlung in 50 ccm Methylenchlorid umgesetzt. Sodann fügte man 3.65 g (10 mMol) *Met-NH-TMB*·*HCl* und 1.52 g (15 mMol) Triäthylamin in 20 ccm Methylenchlorid hinzu. Nach einigen Stdn. wurde mit 500 ccm Methylenchlorid verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Chloroform/Petroläther 4.5 g (75%), Schmp. 180–181°,  $[\alpha]_{546}^{22}$ : –12.8° (*c* = 1 in Chloroform).

C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (605.8) Ber. C 59.48 H 7.15 N 6.93 Gef. C 59.49 H 7.34 N 7.18

*L*-Leucyl-*L*-methioninamid: 2.45 g (4 mMol) der voranstehenden Verbindung und 2.0 ccm Benzylmercaptan wurden in 30 ccm Trifluoressigsäure 4 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Trifluoressigsäure wurde dann i. Vak. abgedampft, Methanol nachdestilliert, der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst, nach Filtrieren 2 mal mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform mit Wasser gewaschen. Die wäbr. Lösungen neutralisierte man mit Amberlite IR 45 und dampfte i. Vak. ein. Ausb. 0.81 g (78%), Schmp. 127–128° (Lit.<sup>25</sup>): 128–130°,  $[\alpha]_{546}^{23}$ : 15.0°,  $[\alpha]_{578}^{23}$ : 13.1° (*c* = 1 in 1 *n* HCl) (Lit.<sup>25</sup>):  $[\alpha]_{578}^{25}$ : 10.4 ± 1°, *c* = 1 in 2 *n* HCl).

Synthesen von *N*-Acyl-dipeptiden mit benzylsubstit. Peptidbindung

a) Im Benzylrest substit. *N*-Benzyl-aminosäuren wurden nach Vogler und Mitarbb.<sup>26</sup> durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion der substit. *N*-Benzyliden-aminosäuren dargestellt (Tab. 8).

Tab. 8. Im Benzylrest substit. *N*-Benzyl-aminosäuren

Aminosäure	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
pMB-Gly <sup>a)</sup>	53	175–178 <sup>b)</sup>				
DMB-Gly <sup>a)</sup>	70	172–173°	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (225.3)	Ber. 58.20	6.67	6.51
DMB- <i>L</i> -Leu	66	186° (Zers.) <sup>c)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> (281.3)	Gef. 58.16	6.65	6.86
			C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O (317.4)	Ber. 64.03	8.25	4.98
				Gef. 63.65	8.30	4.93
DMB- <i>L</i> -Phe	50	197° <sup>e)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O (317.4)	Ber. 56.76	8.58	4.42
			C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (315.3)	Gef. 56.54	8.47	4.20
				Ber. 68.56	6.72	4.44
				Gef. 68.19	6.77	4.35

a) Abtrennen von unumgesetztem Glycin durch mehrfaches Lösen in heißem Benzol/Äthanol (1:1) und Filtrieren.

b) Enthält noch etwas Glycin und wurde ohne Analyse in den Methylester (Tab. 9) verwandelt.

c) Aus Methanol/Äther und Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,  $[\alpha]_{578}^{20}$ : –6.0° (*c* = 1 in Methanol).

d) Dihydrat.

e)  $[\alpha]_{578}^{20}$ : –25.9° (*c* = 1 in Methanol).

<sup>25)</sup> F. Chillemi, Gazz. chim. ital. **95**, 402 (1965).

<sup>26)</sup> P. Quitt, J. Hellerbach und K. Vogler, Helv. chim. Acta **46**, 327 (1963).

b) Im Benzylrest substit. *N*-Benzyl-aminosäure-methylester: Die Veresterung der Säuren wurde mit *HCl* in absol. *Methanol* und Wiederholen des Vorganges nach Eindampfen vorgenommen. *pMB-Gly-OCH<sub>3</sub>* wurde durch Behandeln des öligen *Hydrochlorids* mit kalter verd. *Natronlauge* und Ausschütteln mit Äther analysenrein erhalten, *DMB-Gly-OCH<sub>3</sub>* durch Vakuumdestillation (Tab. 9).

Tab. 9. Im Benzylrest substit. *N*-Benzyl-aminosäure-methylester

Aminosäureester bzw. -hydrochlorid	Ausb. (%)	Sdp./Torr bzw. Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
<i>pMB-Gly-OCH<sub>3</sub></i>	74		$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.2)	Ber. 63.16 Gef. 62.91	7.23 7.41	6.69 6.59
<i>DMB-Gly-OCH<sub>3</sub></i>	61	135–140°/0.3	$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	Ber. 60.28 Gef. 60.58	7.16 7.16	5.85 6.09
<i>DMB-L-Leu-OCH<sub>3</sub> · HCl</i>	50	90–93° <sup>a)</sup>	$C_{16}H_{26}NO_4Cl$ (331.8)	Ber. 57.91 Gef. 57.32	7.90 7.87	4.22 3.99
<i>DMB-L-Phe-OCH<sub>3</sub> · HCl</i>	93	160° (Zers.) <sup>b)</sup>	$C_{19}H_{24}NO_4Cl$ (365.8)	Ber. 62.37 Gef. 62.30	6.62 6.72	3.83 3.86

<sup>a)</sup>  $[\alpha]_{578}^{20}$ : 12° (*c* = 1 in  $CH_3OH$ ). – <sup>b)</sup>  $[\alpha]_{546}^{20}$ : 31.8° (*c* = 3 in  $CH_3OH$ ).

### c) *N*-Acyl-glycyl-*N*-benzyl-aminosäuren

#### *N*-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-*N*-[2,4-dimethoxy-benzyl]-glycin-methylester

a) 2.39 g (10 mMol) *DMB-Gly-OCH<sub>3</sub>* und 2.09 g (10 mMol) *Z-Gly* wurden in 20 ccm Tetrahydrofuran langsam mit der Lösung von 2.26 g (11 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 20 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Anderntags wurde wie üblich aufgearbeitet. Aus Essigester 3.65 g (84%), Schmp. 87–88°.

$C_{22}H_{26}N_2O_7$  (430.5) Ber. C 61.39 H 6.09 N 6.51 Gef. C 61.63 H 6.33 N 6.69

b) Der Lösung von 2.39 g *DMB-Gly-OCH<sub>3</sub>* und 2.09 g *Z-Gly* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurde innerhalb 30 Min. die Lösung von 1.22 g (11 mMol) *1-Diäthylamino-propin-(1)* zuge tropft. Nach weiteren 30 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 3.8 g (88%), Schmp. 87–88%.

*N*-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-*N*-[2,4-dimethoxy-benzyl]-glycin: 2.08 g (5 mMol) *Z-Gly*-(*DMB*)*Gly-OCH<sub>3</sub>* wurden innerhalb 3 Stdn. in Dioxan mit 6.5 ccm 1 *n NaOH* bei Raumtemp. verseift. Aus Essigester 2.07 g (99%), Schmp. 107–108°.

$C_{21}H_{24}N_2O_7$  (416.4) Ber. C 60.57 H 5.80 N 6.72 Gef. C 60.58 H 6.10 N 6.68

Analog wurden die in Tab. 10 aufgeführten *N*-Acyl-peptide hergestellt, wobei nach der Peptidbildung sogleich verseift wurde. Die Ausbeuten beziehen sich auf beide Schritte.

#### Abspaltung des 2,4-Dimethoxy-benzyl-Restes von Peptidbindungen

*Glycyl-L-leucin*: 0.25 g (0.53 mMol) *Z-Gly*-(*DMB*)*Leu* wurden in 10 ccm *Trifluoressigsäure* unter Zusatz von 1 ccm *Methyl-äthyl-thioäther* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde *Methanol* nachdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 2 mal mit *Chloroform* ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösung lieferte nach Neutralisation mit *Amberlite IR 45* und Eindampfen i. Vak. das *Dipeptid*. Aus Wasser/Äthanol 0.083 g (80%), Schmp. 230–232° (Zers.) (Lit.<sup>27)</sup>: 232–234°, Zers.),  $[\alpha]_{578}^{20}$ : –37.2° (*c* = 2 in  $H_2O$ ) (Lit.<sup>27)</sup>:  $[\alpha]_{578}^{25}$ : –36.0°, *c* = 1 in  $H_2O$ ).

<sup>27)</sup> F. H. Carpenter und D. T. Gish, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3818 (1952).



Tab. 10. *N*-Acyl-glycyl-*N*-benzyl-aminosäuren

<i>N</i> -Acyl-dipeptid	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
Z-Gly-(Bzl)Gly	88	130–131° (Essigester)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (356.4)	Ber. 64.03 Gef. 64.28	5.65 5.88	7.86 7.81
Z-Gly-L-(DMB)Leu	50	kein scharfer Schmp.	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (472.5)	Ber. 63.54 Gef. 63.80	6.83 6.94	5.93 5.98
Z-Gly-L-(DMB)Phe	80	kein scharfer Schmp. <sup>a)</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (506.5)	Ber. 66.39 Gef. 65.89	5.97 6.08	5.53 5.57
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(Bzl)Gly	90	125–126° (Essigester)	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (387.4)	Ber. 62.00 Gef. 62.30	5.98 6.08	7.23 7.36
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(pMB)Gly	88	113–114° (Essigester)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (416.4)	Ber. 60.57 Gef. 60.28	5.81 5.65	6.73 6.77
Z(OCH <sub>3</sub> )-Gly-(DMB)Gly	80 <sup>b)</sup>	102–103° (Essigester/ Petroläther)	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (446.5)	Ber. 59.19 Gef. 58.89	5.87 5.86	6.26 6.30

<sup>a)</sup>  $[\alpha]_{546}^{20}$ : –103.5° ( $c = 3$  in Methanol). – <sup>b)</sup> Bei der Verseifung fiel das Natriumsalz aus, das mit 0.5*n* Citronensäure/Essigester in die freie Säure übergeführt wurde.

*Glycyl-L-phenylalanin*: 1.70 g (3.35 mMol) *Z-Gly-(DMB)Phe* wurden unter Zusatz von 1 g *Resorcin*dimethyläther in 15 ccm *Trifluoressigsäure* 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung wie vorstehend 0.62 g (83.5%) (Wasser/Äthanol), Schmp. 245–248° (Zers.) (Lit.<sup>28)</sup>: 240°,  $[\alpha]_{578}^{22}$ : 42.7° ( $c = 2$  in H<sub>2</sub>O) (Lit.<sup>28)</sup>:  $[\alpha]_{55}^{25}$ : 41.5°,  $c = 2$  in H<sub>2</sub>O).

*N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-L-phenylalanin*: 0.72 g (1.42 mMol) *Z-Gly-(DMB)Phe* wurden unter Zusatz von 0.5 g *Resorcin*dimethyläther in 10 ccm *Trifluoressigsäure* 4 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die *Trifluoressigsäure* wurde i. Vak. verdampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und der Auszug mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der angesäuerten wäbr. Lösung zog man das *Z-Dipeptid* mit Essigester aus. 0.34 g (67%) (Essigester/Petroläther), Schmp. 128–129° (Lit.<sup>28)</sup>: 127°,  $[\alpha]_{578}^{22}$ : 39.9° ( $c = 5$  in Äthanol) (Lit.<sup>28)</sup>:  $[\alpha]_{55}^{18}$ : 41.5°,  $c = 2$  in Äthanol).

#### Kinetische Messungen

a) *Bildung von Benzamid*: Proben von 2–4 mMol *N*-subst. *Benzamid* wurden in 5–10 ccm wasserfreier *Trifluoressigsäure* in einem Thermostaten gehalten. Zur Bestimmung des freigesetzten Benzamids wurde die *Trifluoressigsäure* i. Vak. abgedampft, Methanol nachdestilliert und der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen. Anschließend wurde unter starkem Rühren kurz erwärmt und die Lösung nach 2 Stdn. bei Raumtemp. filtriert. Das Filtrat schüttelte man mit 20 ccm Äther aus und die äther. Lösung 2 mal mit je 20 ccm Wasser. Die wäbr. Auszüge wurden i. Vak. eingedampft, worauf 2 mal Wasser nachdestilliert und das *Benzamid* i. Vak. über KOH bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde (Tab. 11).

b) *Bildung von N-Trifluoracetyl-aminosäureamiden*: Proben von 2–3 mMol *N(Amid)*-subst. *TFA-Glycinamid* wurden in 6–10 ccm *Trifluoressigsäure* mit oder ohne Zusatz von *Benzylmercaptan* im Thermostaten bei 15° gehalten. Nach Verdampfen der *Trifluoressigsäure* i. Vak. wurde etwas Methanol nachdestilliert, der Rückstand in 25 ccm Wasser aufgenommen, filtriert und 2 mal mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit 20 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösungen neutralisierte man

Tab. 11. Kinetische Messungen zur Bildung von Benzamid

N-substit. Benzamid	Temp.	mMol/ ccm	% Benzamid (nach Min.)
N-Trityl-	0°	0.50	32.7 (2); 63.0 (5); 89.3 (10); 94.0 (15)
N-[2.4-Dimethoxy-benzyl]-	15°	0.52	17.5 (5); 29.7 (10); 44.4 (20); 63.9 (30); 91.1 (60); 97.5 (120)
N,N-Bis-[2.4-dimethoxy-benzyl]-	15°	0.34	25.8 (10); 52.7 (20); 71.5 (30); 79.8 (40); 86.5 (60)
N-[2.6-Dimethoxy-benzyl]-	15°	0.37	14.8 (90); 26.9 (210); 36.0 (420); 63.7 (1080)
N-Benzhydryl-	15°	0.35	28.5 (240); 35.6 (1020); 35.8 (2760) <sup>a)</sup>
N-[2.4.6-Trimethyl-benzyl]-	40°	0.40	18.8 (90); 37.2 (180); 59.8 (360); 93.3 (1440)
N-[p-Methoxy-benzyl]-	40°	0.50	9.1 (45); 17.2 (90); 31.0 (180); 84.0 (1140); 90.5 (2580); 93.5 (6900)
N-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-	40°	0.37	15.1 (240); 22.4 (480); 37.4 (960); 51.7 (1440); 69.8 (2400); 86.8 (5280)
N-[3.4.5-Trimethoxy-benzyl]-	40°	0.33	ca. 8 (240); 16.8 (8280)

a) Neben 40% Ausgangsmaterial. Bei Zusatz von 0.35 mMol/ccm Benzylmercaptan wurden nach 20 Stdn. 85.5% Benzamid neben 13.0% Ausgangsmaterial und 77.5% Benzyl-benzhydryl-thioäther isoliert.

Tab. 12. Kinetische Messungen zur Bildung von TFA-Aminosäureamiden bei 15°

Verbindung	mMol/ ccm	Zusatz	% TFA-Aminosäureamid (nach Min.)
TFA-Gly-NH-DMB	0.31	—	12.5 (30); 37.0 (90); 39.2 (120); 65.3 (180); 79.3 (240); 92.8 (360); 96.3 (480); 100 (960)
TFA-Gly-NH-DMB	0.031	Benzylmercaptan, 0.085 mMol/ccm	36.7 (130); 59.8 (260); 74.5 (420); 84.4 (570); 97.1 (1440)
TFA-Gly-NH-TMB	0.29	—	80.5 (72); 81.5 (120)
TFA-Gly-NH-TMB	0.29	Anisol, 0.6 mMol/ccm	90.0 (30)
TFA-Gly-NH-TMB	0.29	Phenol, 0.6 mMol/ccm	94.5 (70)
TFA-Gly-NH-TMB	0.29	Resorcindimethyl- äther, 0.6 mMol/ccm	96.5 (60)
TFA-Gly-NH-TMB	0.29	Benzylmercaptan, 0.6 mMol/ccm	97.0 (60)
TFA-Gly-NH-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0.3 (22°)	—	16.2 (1170) <sup>a)</sup> ; 38.2 (3900) <sup>b)</sup>
TFA-DL-Met-NH-DMB	0.25	—	12.5 (120); 43.8 (890); 58.3 (1120); 71.8 (1620); 75.2 (2280); 92.2 (3760); 96.5 (6660)
TFA-DL-Met-NH-DMB	0.032	Benzylmercaptan, 0.085 mMol/ccm	44.5 (240); 62.2 (540); 71.3 (1140); 87.5 (1680); 89.5 (2580); 97.7 (6900)
TFA-DL-Met-NH-TMB	0.12	—	11.5 (30); 19.5 (120); 27 (180); 46.5 (960); 52.2 (1680); 53.7 (2880); 54.0 (3780)
TFA-DL-Met-NH-TMB	0.035	Benzylmercaptan, 0.085 mMol/ccm	67.2 (15); 88.0 (60); 96.1 (120); 97.9 (180); 97.6 (420)
TFA-DL-Met-NH-TMB	0.035	Anisol, 0.085 mMol/ccm	52.2 (12); 59.3 (15); 74.1 (30); 88.0 (60); 95.1 (120); 95.1 (300)
TFA-DL-Met-NH-TMB	0.035	Resorcindimethyl- äther, 0.085 mMol/ccm	74.1 (15); 85.5 (60); 93.5 (120); 96.1 (240); 96.1 (420)

a) Neben 74.3% Ausgangsmaterial. — b) Neben 54.5% Ausgangsmaterial.

mit Amberlite IR 45 und dampfte sie i. Vak. zur Trockne ein. Nach 2 maligem Nachdestillieren von absol. Methanol wurde i. Vak. über KOH bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Bei *N*(Amid)-substit. TFA-DL-Methionin-amiden wurde analog verfahren, jedoch die wäbr. Phase nur einmal mit 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde daraufhin 2 mal mit je 30 ccm Wasser ausgezogen (Tab. 12).

c) *Bildung von Glycin-, Glycyl-glycin- und Glycyl-glycyl-glycin-amid*: 0.06 bis 0.08 mMol der in Tab. 13 aufgeführten Verbindungen wurden in 2 ccm der Lösung von 1 ccm *Benzylmercaptan* in 100 ccm *Trifluoressigsäure* bei 15° im Thermostaten gehalten. Zur Messung der Abspaltung des DMB-Restes wurde die Trifluoressigsäure i. Vak. abdestilliert, etwas Methanol nachdestilliert, der Rückstand in 40 ccm Wasser aufgenommen und die Lösung 3 mal mit je 50 ccm Äther ausgezogen. Hierauf wurde die wäbr. Lösung i. Vak. von Ätherresten befreit, mit 1 ccm der Lösung aus 10 ccm 1 *n* HCl + 1 ccm Trifluoressigsäure versetzt, auf 100 ccm aufgefüllt und die Extinktion bei 276 nm mit einem Beckman DK 2 UV-Spektrophotometer bestimmt.

Tab. 13. Kinetische Messungen zur Bildung von Glycin-, Glycyl-glycin- und Glycyl-glycyl-glycin-amid bei 15°

Verbindung 0.03—0.04 mMol/ccm + 0.085 mMol/ccm Benzylmercaptan	% Glycin-, Glycyl-glycin- oder Glycyl-glycyl-glycin-amid (nach Min.)
Gly-NH-DMB·HCl	15.7 (240); 27.0 (480); 45.7 (840); 40.5 (1020); 59.5 (1230); 82.2 (1780); 90.1 (2640); 89.9 (3690); 94.1 (4110)
Gly-Gly-NH-DMB·HCl	15.0 (120); 37.8 (240); 49.7 (360); 65.8 (485); 75.1 (600); 95.9 (1080)
Gly-Gly-Gly-NH-DMB·HCl	15.2 (60); 24.2 (120); 34.5 (180); 48.5 (240); 53.3 (300); 62.4 (360); 73.4 (480); 83.3 (600); 98.7 (1070)

[144/68]