

Helmut Zahn und Edgar Th. J. Fölsche

Notiz über die Bildung von Benzyloxycarbonyl- α -amino-glutarimid aus Benzyloxycarbonyl-L-glutamin

Aus dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen

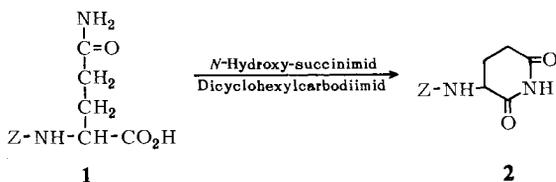
(Eingegangen am 9. Dezember 1968)

Anderson et al.¹⁾ beschrieben *N*-Hydroxy-succinimidester von Benzyloxycarbonylamino-säuren und ihre Verwendung zur Peptidsynthese. Die Verbindungen werden durch Kondensation von *N*-Acyl-amino-säuren und *N*-Hydroxy-succinimid mit Dicyclohexylcarbodiimid erhalten.

Bei einem Versuch, auf diesem Wege den *N*-Hydroxy-succinimidester von Benzyloxycarbonyl-L-glutamin (1) darzustellen, erhielten wir mit einer Ausbeute von 33% eine kristalline Substanz; doch zeigte die Analyse, daß es sich nicht um den Ester handelte, sondern um ein Dehydratisierungsprodukt.

Dehydratisierung am Glutamin und Asparagin bei Aktivierung der Carboxylgruppe ist schon wiederholt beobachtet worden²⁾. Dabei konnte die Bildung des Nitrils, beim Asparagin auch die des Imids, nachgewiesen werden.

Die hier beschriebene Substanz zeigt im Infrarotspektrum keine Nitrilbande (2250/cm) und der Schmelzpunkt 122° liegt im Bereich, der für Benzyloxycarbonyl- α -amino-glutarimid (2)^{3,4)} angegeben wurde. Benzyloxycarbonyl- γ -cyan- α -amino-buttersäure dagegen wird als Öl beschrieben⁵⁾. Auch das Verhalten der Substanz nach katalytischer Hydrierung stimmt mit den Beobachtungen überein, die Sondheimer und Holley³⁾ bei der Hydrierung von 2 machten, das sie durch alkalische Behandlung von Benzyloxycarbonyl-glutamin-methylester darstellten.



α -Amino-glutarimid-hydrochlorid, das beim Hydrieren in Gegenwart von Chlorwasserstoff erhalten wird, ist eine weiße Substanz, die sich beim Erhitzen unter Blaufärbung zersetzt.

Die Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-asparagin mit *N*-Hydroxy-succinimid und Dicyclohexylcarbodiimid lieferte nur ein öliges Produkt; von anderen Autoren⁶⁾ wurde aus solchen Reaktionsansätzen Benzyloxycarbonyl-L-asparagin zurückgewonnen.

1) G. W. Anderson, J. E. Zimmerman und F. M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1839 (1964).

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

3) E. Sondheimer und R. W. Holley, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3767 (1957).

4) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. S. Ose und H. Takamatsu), Japan. Pat. 14610 (1961), C. A. **56**, 9976e (1962).

5) C. Ressler und H. Ratzkin, J. org. Chemistry **26**, 3356 (1961).

6) E. Schnabel, H. Klostermeyer, J. Dahlmans und H. Zahn, Liebigs Ann. Chem. **707**, 227 (1967).

Weygand et al.⁷⁾ schlagen eine Peptidsynthese mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von *N*-Hydroxy-succinimid vor. Nach unseren Beobachtungen am Benzyloxycarbonylglutamin unter diesen Bedingungen dürfte auch in Peptiden mit C-terminalem Glutamin bei dieser Art der Peptidsynthese Ringschluß zum Imid eintreten, so daß ein Schutz der Säureamidfunktion von Glutamin⁸⁾ angebracht scheint.

Für die Förderung unserer Arbeiten danken wir dem *Gesamtverband der Textilindustrie in der Bundesrepublik Deutschland*, der *Arbeitsgemeinschaft Industrieller Forschungsvereinigungen eV*, dem *Bundesministerium für Wirtschaft* (Forschungsvorhaben Nr. 1318) sowie dem *Landesamt für Forschung beim Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen*.

Beschreibung der Versuche

Benzyloxycarbonyl- α -amino-glutarimid (2): 14 g (50 mMol) *Benzyloxycarbonyl-L-glutamin*⁹⁾ und 6.0 g (50 mMol) *N-Hydroxy-succinimid*¹⁾ wurden in 50 ccm Dimethylformamid bei 0° mit einer Lösung von 10.3 g (50 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 20 ccm Dimethylformamid versetzt. Nach dreitägigem Stehenlassen bei 0° wurde der entstandene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Lösungsmittel bei 40° i. Vak. im Rotationsverdampfer abdestilliert und der ölige Rückstand mit etwas absol. Äther verrieben. Nach Abkühlen auf 0° setzte Kristallisation ein. Aus Isopropylalkohol 4.3 g (33%); Schmp. 122–124° (Lit.⁴⁾: 129–131°, Lit.³⁾: 134 bis 136°, $[\alpha]_D^{25}$: -70.5° ($c = 1$; DMF) bzw. -62.3° ($c = 1$; CH₃OH) (Lit.³⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -35.3° , $c = 1$; CH₃OH).

C₁₃H₁₄N₂O₄ (262.3) Ber. C 59.52 H 5.39 N 10.68 Gef. C 59.49 H 5.45 N 10.68

Für Z-Gln-OSu berechnet: C 55.11 H 5.08 N 11.14

α -Amino-glutarimid-hydrochlorid: 500 mg (1.9 mMol) **2** wurden in 50 ccm Methanol nach Zugabe von 3 ccm 1.4*n* HCl in Methanol über *Palladium-Mohr* hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, das Methanol i. Vak. abdestilliert und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 245 mg (75%). Zers. ab 235° unter Blaufärbung (Lit.³⁾: über 220° Violettfärbung, Lit.⁴⁾: Schmp. 265°, Zers., Lit.¹⁰⁾: Schmp. 200°, Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -78.65° ($c = 1$; CH₃OH) (Lit.³⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -53.5° , $c = 1$; CH₃OH).

⁷⁾ F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch. **21b**, 426 (1966); E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. **99**, 110 (1966).

⁸⁾ S. Akabori, K. Okawa und F. Sakiyama, Nature [London] **181**, 772 (1958); Y. Shimomishi, S. Sakakibara und S. Akabori, Bull. chem. Soc. Japan **35**, 1966 (1962); F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar und N. M. Khan, Tetrahedron Letters [London] **29**, 3483 (1966); F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar und N. Chytil, Chem. Ber. **101**, 3623 (1968); F. Weygand, W. Steglich und J. Bjarnason, Chem. Ber. **101**, 3642 (1968); P. G. Pietta, F. Chillemi und A. Corbellini in Peptides 1968, S. 104, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam 1968.

⁹⁾ R. A. Boissonnas, St. Guttman, P.-A. Jaquenoud und J.-P. Waller, Helv. chim. Acta **38**, 1491 (1955).

¹⁰⁾ Laboratoires Robert et Carrière (Erf. M. C. E. Carron und A. F. Jullien), Franz. Pat. 1 341 603, C. A. **60**, 6794h (1964).