

[42] K. W. Egger & A. T. Cocks, *Helv.* 56, 1516 (1973).

[43] H. E. O'Neil & S. W. Benson, in 'Free Radicals', ed. J. K. Kochi, Wiley-Interscience, New York 1973, Vol II, p. 275 ff.

[44] «Organikum», ed. K. Schwetlick, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.

[45] C. O. Guss & R. Rosenthal, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2549 (1955).

[46] G. Dittus, in Houben-Weyl, Vol VI/3, p. 371 ff, 1965.

91. Kristalline Derivate des D,L- γ -Carboxyglutaminsäure- γ, γ' -di-*t*-butylesters

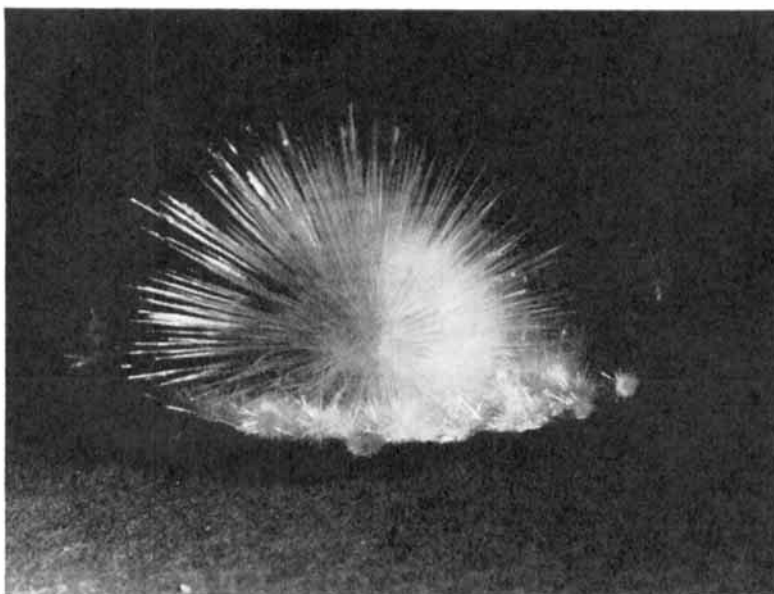
Vorläufige Mitteilung¹⁾

von **Walter Märki, Max Oppliger** und **Robert Schwyzer**

Institut für Molekularbiologie und Biophysik,
Eidgenössische Technische Hochschule, Hönggerberg, CH-8093 Zürich

(17. III. 76)

Kürzlich hatten wir über die Herstellung einiger für die Peptidsynthese geeigneter Derivate der im Prothrombin vorkommenden γ -Carboxyglutaminsäure



Figur. Kristalle von D,L-Z · Gla(OBu^t)₂ · OMe. Nadellänge ca. 1 cm. Aufnahme von Frau M. Bischof, Laboratorium für Festkörperphysik, ETH Hönggerberg, 8093 Zürich. Kamera: Hasselblad 500C, Objektiv: 3,5/100 mm mit Balg. Film: Kodak EHB 120, Kunstlicht 3200K (Leitz Aufnahmelampen)

¹⁾ Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung unterstützt und ist ein Teil der Dissertationen von W. M. und M. O. Nomenklatur und Abkürzungen entsprechen den üblichen Normen, vgl. E. Wünsch: «Synthese von Peptiden», Bd. 15 von «Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie», E. Müller, Herausgeber, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. MSOC- ist 2-Methylsulfonyl-äthoxycarbonyl.

(Gla) berichtet [1]. Obwohl der D,L- γ -Carboxyglutaminsäure- γ,γ' -di-*t*-butylester [$H \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$] kristallisierte, konnten das N(α)-Benzyloxycarbonylderivat [$Z \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$] und sein C(α)-Methylester [$Z \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OMe$] nur als amorphe, bzw. ölige Substanzen isoliert werden. Letztere Verbindung wurde wenig später von *Boggs et al.* [2] ebenfalls als Öl beschrieben. Es ist nun gelungen, diese und andere, z.T. neue Derivate der D,L- γ -Carboxyglutaminsäure in kristallisierter Form zu erhalten (Figur und Tabelle).

Tabelle. *Einige kristalline Derivate von D,L- γ -Carboxyglutaminsäure- γ,γ' -di-*t*-butylester [$H \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$]²⁾*

Nr.	Verbindung	Ausbeute ^{a)} (%)	Smp. ^{b)} (°C)	Kristall- aspekt	Umkristallisa- tion aus
1	$Z \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OMe$	87 ^{e)} ^{d)}	42 – 46	Nadeln	Pentan
2	$Z \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OBzl$	40 ^{e)}	72 – 73	Stäbchen	Pentan
3	$Z \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$	89 ^{f)}	73,5– 77,5	Stäbchen	CCl_4 /Pentan
4	$MSOC \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$	61 ^{g)}	101 –106	Prismen	CCl_4
5	$Ac \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$	86 ^{h)}	125 –127	Prismen	$CHCl_3/CCl_4$
6	$AcOH, H \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OMe$	95 ⁱ⁾	53 – 55	Prismen	Et_2O /Pentan

a) Bezogen auf reine Produkte, nicht optimiert.

b) Bestimmung in offener Kapillare, nicht korrigiert.

c) Aus L-Z · Ala(Br) · OMe, Lithium-di-*t*-butyl-malonat und N,N,N',N'-Tetramethyl-äthandiamin in 1,2-Dimethoxyäthan während 6 Tagen bei 4° [1].

d) Aus Benzyloxycarbonyl-dehydroalanin-methylester (anstelle des β -Bromalaninderivates) unter den Bedingungen von e).

e) Aus L-Z · Ala(Cl) · OBzl und der *Grignard*-Verbindung von Malonsäure-di-*t*-butylester in Äther.

f) Aus Verbindung **1** mit 0,2N KOH in EtOH bei 20° während 20 Min.

g) Aus $H \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$ [1] in Dimethylformamid/Pyridin mit *O*-[2-(Methylsulfonyl)-äthoxycarbonyl]-*p*-nitrophenol [3].

h) Aus $H \cdot Gla(OBu^t)_2 \cdot OH$ [1] in Dimethylformamid/Pyridin mit Essigsäure-*p*-nitrophenylester, vgl. [3].

i) Aus Verbindung **1** durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle in Methanol/Essigsäure-Gemischen.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *W. Märki & R. Schwyzer*, *Helv.* **58**, 1471 (1975).

[2] *N. T. Boggs, R. E. Gawley, K. A. Koehler & R. G. Hiskey*, *J. org. Chemistry* **40**, 2850 (1975).

[3] *A. Eberle, J. L. Fauchère, G. I. Tesser & R. Schwyzer*, *Helv.* **58**, 2106 (1975).

2) NMR-, IR-Spektren und Elementaranalysen entsprechen den Erwartungen. Dünnschichtchromatographie und -elektrophorese zeigen einheitliche Verbindungen an.