

Synthese von Dipeptiden einiger β -Aminosäuren über α -Diazoketone

VON W. JUGELT und P. FALCK

Inhaltsübersicht

Die WOLFF-Umlagerung der 1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2) Ia—d in Gegenwart von Anilin, DL- α -Phenyläthylamin, DL- β -Amino- β -phenyl-propionsäureäthylester und DL-Phenylalaninestern unter katalytischer Wirkung von Silberoxid oder durch Photolyse führt zu Derivaten des β -Alanins, der β -Amino- α -methyl-propionsäure, der β -Amino- α -äthyl-propionsäure und der β -Amino- β -phenyl-propionsäure. Die Verseifung der Estergruppierung der auf diesem Wege zugänglichen β -Phthaloylamino-propionyl-aminosäureester und anschließende Hydrazinolyse gibt die entweder aus zwei β -Aminosäuren oder einer β - und einer α -Aminosäure aufgebauten Dipeptide.

Aus N-Acyl- α -aminosäurechloriden sind durch Umsetzung mit Diazomethan α -Diazoketone zugänglich, die die bekannten Reaktionen dieser Verbindungsklasse zeigen¹⁾. Von BALENOVIĆ und Mitarb.²⁾ konnten nach der ARNDT-EISTERT-Methode aus N-Phthaloyl- α -aminosäuren verschiedene um ein Kohlenstoffatom reichere β -Aminosäuren erhalten werden. Der besondere Vorteil dieses Synthesepinzips besteht in der Darstellbarkeit von β -Aminosäuren bekannter Konfiguration aus optisch aktiven α -Aminosäuren. Diese Homologisierung wurde in ähnlicher Weise zu Synthesen in der Reihe der α - und β -Amino-dicarbonensäuren mit Erfolg angewendet^{3) 4) 5)}.

Die WOLFF-Umlagerung eines α -Diazoketons in Gegenwart primärer oder sekundärer Amine führt unter gleichzeitiger Kettenverlängerung zur Amidbindung. Diese Reaktionsmöglichkeit läßt sich zur Synthese von Di-

1) L. A. COHEN u. B. WITKOP, *Angew. Chem.* **73**, 253 (1961).

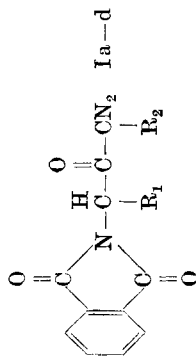
2) Literaturzusammenstellung bei F. WEYGAND u. H. J. BESTMANN in: *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Bd. III, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 287.

3) F. WEYGAND, P. KLINKE u. I. EIGEN, *Chem. Ber.* **90**, 1896 (1957).

4) F. WEYGAND, H. J. BESTMANN u. E. KLEGER, *Chem. Ber.* **91**, 1037 (1958).

5) J. RUDINGER u. H. FARKAŠOVÁ, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **28**, 2941 (1963).

Tabelle 1
1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2)

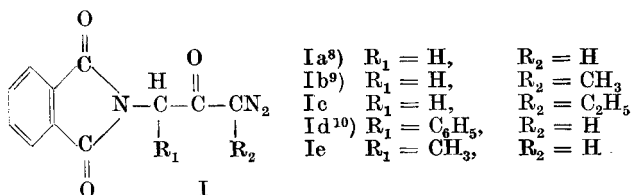


	R ₁	R ₂	Schmp. °C umkrist. aus	Ausbeute %	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse			IR-Banden ^{d)}	
						% C	% H	% N	ν_{NN} [cm ⁻¹]	ν_{CO} [cm ⁻¹]
Ia	H	H	169 (Zers.) ^{a)} Essigester farblose Nadeln	88,4	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₃ 229,19	ber. 57,64 gef. 57,72	3,08 3,24	18,34 18,44	2131	1629
Ib	H	CH ₃	139 (Zers.) ^{b)} Essigester gelbe Prismen	58,0	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ 243,22	ber. 59,26 gef. 59,32	3,73 3,86	17,28 17,24	2094	1646
Ic	H	C ₂ H ₅	98 (Zers.) Äther gelbe Blättchen	52,8	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ 257,24	ber. 60,69 gef. 60,72	4,31 4,40	16,34 16,50	2090	1641
Id	C ₆ H ₅	H	136 (Zers.) ^{c)} Essigester hellgelbe Kristalle	82,6	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ 305,28	ber. 66,88 gef. 66,82	3,68 3,52	13,77 13,68	2110	1633

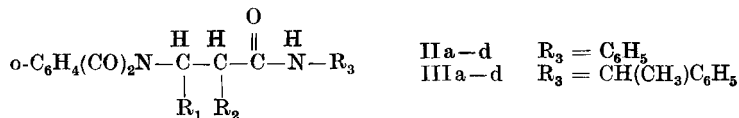
a) Lit.⁸⁾: Schmp. 168° (Zers.). b) Lit.⁹⁾: 135° (Zers.). c) Lit.¹⁰⁾: Schmp. 134° (Zers.). d) Spektren in Nujol aufgenommen.

peptid-Derivaten ausnutzen. FLEŠ und MARKOVAC-PRPIĆ⁶⁾ erhielten durch Umlagerung der vom Diazomethan abgeleiteten α -Diazoketone Ia und Ie in Gegenwart verschiedener α -Aminosäureester unter katalytischer Wirkung von Silberoxid einige aus einer β - und einer α -Aminosäure aufgebaute N-Phthaloyl-dipeptidester in Ausbeuten von 15–60%.

Die Synthese von Dipeptiden durch WOLFF-Umlagerung ist nach unserer Kenntnis bisher nicht auf die homologen N-geschützten α -Aminoacyl-diazoalkane übertragen worden. Im Rahmen von Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität aliphatischer Diazoverbindungen untersuchten wir deshalb die Möglichkeit der WOLFF-Umlagerung der 1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2) Ia–d (Tab. 1). Unser besonderes Interesse galt dabei den als Acylderivaten des Diazoäthans und Diazo-n-propans am Diazo-Kohlenstoffatom durch einen Alkylrest substituierten α -Diazoketonen Ib und Ic. Die Umlagerung letzterer Verbindungen sollte zu Derivaten der α -Methyl- und α -Äthyl- β -amino-propionsäure führen, die auf anderem Wege nur schwieriger zugänglich sind⁷⁾.



Zur Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen und zum Vergleich der Umlagerungsneigung von Ib und Ic gegenüber den Diazomethan-Derivaten Ia und Id führten wir deren WOLFF-Umlagerung zunächst in Gegenwart von Anilin und α -Phenyläthylamin in Dioxan-Lösung durch. Während sich die unterschiedliche Basizität der Aminkomponenten nur wenig auf die Ausbeuten an β -Phthaloylamino-propionsäureamiden IIa–d und IIIa–d auswirkte, zeigte sich ein deutlicher Einfluß des Substituenten R₂ des α -Diazoketons I auf den Reaktionsablauf.



⁶⁾ D. FLEŠ u. A. MARKOVAC-PRPIĆ, Croat. chem. Acta 28, 73 (1956); 29, 79 (1957).

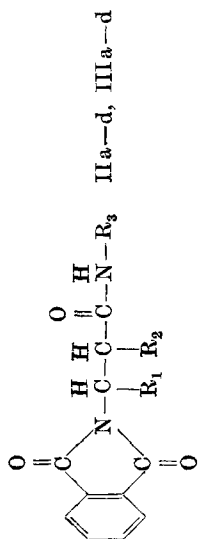
⁷⁾ Y. KAKIMOTO u. M. D. ARMSTRONG, J. biol. Chem. 236, 3283 (1961).

⁸⁾ K. BALENOVIĆ, N. BREGANT, D. CERAR u. M. THALČIĆ, J. org. Chem. 16, 1308 (1951).

⁹⁾ K. BALENOVIĆ, I. JAMBREŠIĆ u. I. RANOGAJEC, Croat. chem. Acta 29, 87 (1957).

¹⁰⁾ K. BALENOVIĆ, Experientia [Basel] 3, 369 (1947).

Tabelle 2
 β -Phthaloylamino-propionsäureamide



IIa--d, IIIa--d

	R ₁	R ₂	R ₃	Schmp. °C umkrist. aus	Methode	Ausbeute %	Summenformel Mol.-Gew.	% C	Analyse % H	% N
IIa	H	H	C ₆ H ₅	195 Äthanol	A	72,0	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	ber. 69,37	4,80	9,52
IIb	H	CH ₃	C ₆ H ₅	183 a) Äthanol	C	93,1	294,30	gef. 69,49	4,88	9,47
IIc	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	208 Äthanol	B	53,0	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	ber. 70,11	5,23	9,09
II d	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	244,5 - 245 Chlorbenzol	A	58,6	308,32	gef. 70,13	5,25	9,23
IIIa	H	H	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	179 - 179,5 Äthanol	A	28,8	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	ber. 70,79	5,63	8,69
IIIb	H	CH ₃	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	195 - 196 Äthanol	B	37,3	322,35	gef. 70,65	5,55	8,65
IIIc	H	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	191 Benzol	A	76,4	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	ber. 74,58	4,90	7,56
IIId	C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	180,5 - 181,5 Äthanol	C	91,2	370,39	gef. 74,46	4,98	7,79
						83,8	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	ber. 70,79	5,63	8,69
						89,2	322,35	gef. 70,69	5,67	8,59
						48,5	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	ber. 71,41	5,99	8,33
						50,2	336,38	gef. 71,23	5,99	8,28
						30,8	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	ber. 71,98	6,33	8,00
						42,5	350,40	gef. 72,12	6,22	8,17
						42,6	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	ber. 75,36	5,57	7,03
						58,2	398,44	gef. 75,25	5,61	7,18

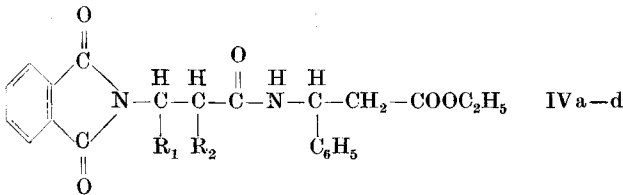
a) Lit.⁹⁾: Schmp. 180°.

Die Diazomethan-Derivate Ia und Id ($R_2 = H$) ließen sich in präparativ brauchbaren Ausbeuten durch katalytische Zersetzung mit Silberoxid (Methode A) in die homologen Carbonsäureamide IIa und II d bzw. IIIa und III d (Tab. 2) umwandeln. Demgegenüber führte die Synthese von IIb und IIc bzw. IIIb und IIIc (Tab. 2) durch WOLFF-Umlagerung der Derivate der höheren Diazoalkane Ib und Ic ($R_2 = \text{Alkyl}$) unter Silberoxid-Katalyse zu wenig befriedigenden Ergebnissen. Als völlig unbrauchbar erwies sich diese Methode, wenn die genannten Amine durch α - bzw. β -Aminosäureester ersetzt wurden. Eine Steigerung der Ausbeute an β -Phthaloylamino-propionsäureamiden ließ sich durch photolytische Umlagerung von Ib und Ic (Methode B) erzielen. Die Synthese von N-Phthaloyl-dipeptidestern IV und V aus letzteren α -Diazoketonen war nur auf diesem Wege möglich.

Dieser Struktureinfluß auf die Umlagerungstendenz der 1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2) Ia—d läßt sich anhand der Beobachtungen von NEWMAN und BEAL¹¹⁾ deuten. Die WOLFF-Umlagerung wird häufig besonders wirksam durch Silberverbindungen in basischem Medium katalysiert. Da das Ag^+ -Ion als Ein-Elektronen-Acceptor wirken kann, ist unter diesen Bedingungen ein radikalischer Ablauf der Umlagerung wahrscheinlich. Der vorgeschlagene Radikal-Mechanismus¹¹⁾ erfordert am Diazo-Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom, das durch die Base (Amin-Komponente) im

Tabelle 3

β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenyl-propionsäureäthylester

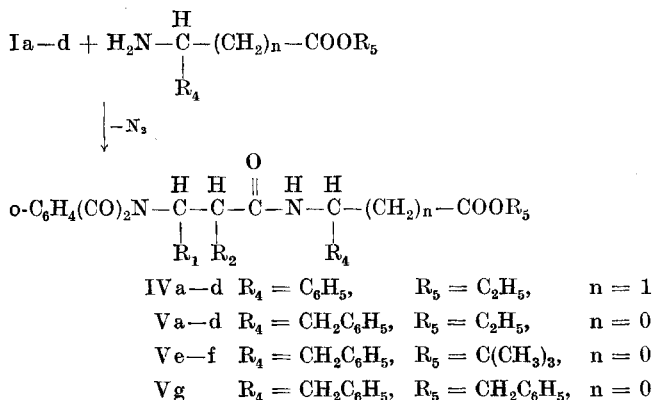


	R ₁	R ₂	Schmp. °C umkrist. aus	Me- thode	Aus- beute %	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse		
							% C	% H	% N
IV a	H	H	144	A	68,2	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	ber. 66,99	5,62	7,10
			Äthanol	C	88,8		gef. 67,17	5,60	7,14
IV b	H	CH ₃	139–140	B	67,8	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	ber. 67,63	5,92	6,86
			Äthanol				gef. 67,74	5,78	6,76
IV c	H	C ₂ H ₅	163,5	B	51,6	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅	ber. 68,23	6,20	6,63
			Benzol				gef. 68,19	6,13	6,57
IV d	C ₆ H ₅	H	167	A	58,5	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	ber. 71,47	5,57	5,95
			Äthanol	C	84,3		470,50	gef. 71,29	5,50

¹¹⁾ M. S. NEWMAN u. P. F. BEAL, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5163 (1950).

einleitenden Reaktionsschritt als Proton abgespalten werden muß. Da unsere Reaktionsbedingungen denen einer radikalischen Umlagerung weitgehend ähnlich sind, ist für die WOLFF-Umlagerung von Ia und Id ($R_2 = H$) dieser Mechanismus anzunehmen. Für Ib und Ic ($R_2 = \text{Alkyl}$) läßt sich ein radikalischer Reaktionsablauf mit Sicherheit ausschließen; die Katalyse durch Silberoxid ist deshalb nicht wirksam. Die Umlagerung von Ib und Ic nach dem Ketocarbon-Keten-Mechanismus unter UV-Belichtung¹²⁾ ist hingegen realisierbar (Tab. 3 und 4).

Zur Darstellung der β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenylpropionsäureäthylester IVa–d (Tab. 3) und der β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalaninester Va–g (Tab. 4) durch WOLFF-Umlagerung der 1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2) in Gegenwart von β -Amino- β -phenylpropionsäureäthylester bzw. Phenylalanin-äthyl-, tert.-butyl- und benzylester wurde deshalb als präparativ günstigstes Verfahren im Falle von Ia und Id stets die Silberoxid-Katalyse (Methode A), ausgehend von Ib und Ic die Photolyse (Methode B) angewendet.

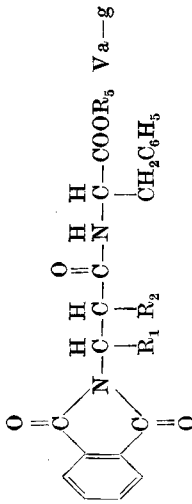


Durch diese photochemische Variante der WOLFF-Umlagerung¹³⁾ konnten die aus α -Methyl- bzw. α -Äthyl- β -amino-propionsäure und β -Amino- β -phenylpropionsäure bzw. Phenylalanin aufgebauten Dipeptid-Derivate erhalten werden. Die Umlagerung wurde in Gegenwart überschüssigen nukleophilen Reaktionspartners in Dioxan-Lösung und zur Eliminierung thermischer Effekte bei 30° durchgeführt. Infolge externer Bestrahlung waren erhebliche Reaktionszeiten (15–35 Stunden) zur vollständigen Umsetzung von Ib und Ic erforderlich.

¹²⁾ A. L. WILDS, N. F. WOOLSEY, J. VAN DEN BERGHE u. C. H. WINESTOCK, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 4841.

¹³⁾ A. SCHÖNBERG, *Präparative organische Photochemie*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, S. 176.

Tabelle 4
 β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalaninester



	R ₁	R ₂	R ₃	Schmp. °C umkrist. aus	Methode	Ausbeute %	Summenformel Mol-Gew.	Analyse		
								% C	% H	% N
V a	H	H	C ₂ H ₅	157-158 Äthanol	A	62,7	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ 394,41	ber. 66,99 gef. 67,03	5,62 5,75	7,10 7,09
V b	H	CH ₃	C ₂ H ₅	162-162,5 Äthanol	B	52,1	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ 408,44	ber. 67,63 gef. 67,75	5,92 5,98	6,86 6,94
V c	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	166-168 Äthanol	B	42,8	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ 422,46	ber. 68,23 gef. 68,29	6,20 6,37	6,63 6,76
V d	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	151,5-152 Methanol	A	61,3	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ 470,50	ber. 71,47 gef. 71,31	5,57 5,54	5,95 5,87
V e	H	H	C(CH ₃) ₃	124 Benzol	A	62,8	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ 422,46	ber. 68,23 gef. 68,14	6,20 6,19	6,63 6,68
V f	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	128 Äthanol	B	54,5	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₅ 436,49	ber. 68,79 gef. 68,89	6,47 6,52	6,42 6,56
V g	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	145 Äthanol	A	65,1	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ 456,48	ber. 71,04 gef. 71,13	5,30 5,54	6,14 6,14

Sämtliche Untersuchungen wurden an optisch inaktivem Material durchgeführt. Die nach FRANZEN¹⁴⁾ gegenüber der WOLFF-Umlagerung begünstigte Bildung α , β -ungesättigter Ketone $R-CO-CH=CH-R'$ aus α -Diazoketonen $R-CO-CN_2-CH_2-R'$ wurde im Falle der Umlagerung von Ib und Ic (Methoden A und B) nicht beobachtet.

Die von SHEEHAN und Mitarb.¹⁵⁾ beschriebene Methode der Knüpfung von Peptidbindungen in der α -Aminosäurereihe konnte auf die Synthese der β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenyl-propionsäureäthylester IVa und IVd sowie der Phenylalaninester Va, d, e und g übertragen werden. Durch Acylierung der entsprechenden α - oder β -Aminosäureester-hydrochloride mit β -Phthaloylamino-propionylchlorid bzw. - β -phenyl-propionylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin (Methode C) wurden in guten Ausbeuten Dipeptid-Derivate erhalten, die mit den Produkten der WOLFF-Umlagerung von Ia und Id identisch waren. Diese Methode kann, besonders in Verbindung mit den im folgenden beschriebenen dünnschichtchromatographischen Untersuchungen, zum Konstitutionsbeweis der durch Umlagerung erhaltenen β -Phthaloylamino-propionyl-aminosäureester IV und V herangezogen werden.

Zur Dünnschicht-Chromatographie der Ester N-substituierter Dipeptide eignet sich nach SCHELLENBERG¹⁶⁾ Cyclohexan-Essigester. Wie Tab. 5 zeigt, wandern auch β -Phthaloylamino-propionyl-aminosäureester auf Kieselgel G (Merck) in diesem Laufmittel mit charakteristischen R_f -Werten. Zur Sichtbarmachung der Substanzflecke diente der Chlor-Tolidin-Test^{17a)}.

Tabelle 5

R_f -Werte der β -Phthaloylamino-propionyl-aminosäureester auf Kieselgel G (Keilstreifentechnik^{17b)}, Laufmittel Cyclohexan-Essigester (3:7 v/v)

Substanz ^{a)}	IVa	IVb	IVc	Va	Vb	Vc	Ve	Vf	Vg
R_f -Wert ^{b)}	0,41	0,49	0,51	0,49	0,53	0,60	0,55	0,62	0,55

a) Vgl. Tab. 3 und 4. b) Mittelwert aus jeweils 10 Einzelbestimmungen.

Die β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalaninäthylester Va–c zeigen unter gleichen Bedingungen eine größere Wanderungsgeschwindigkeit als die isomeren - β -amino- β -phenyl-propionsäure-äthylester IVa–c. In beiden Substanzklassen steigen die R_f -Werte in der Reihenfolge $R_2 = H, CH_3$ und C_2H_5 an.

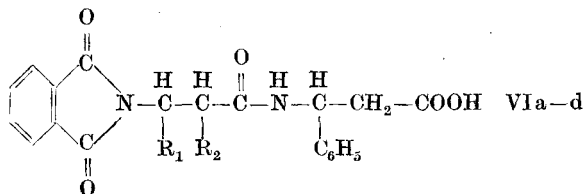
¹⁴⁾ V. FRANZEN, Liebigs Ann. Chem. **602**, 199 (1957).

¹⁵⁾ J. C. SHEEHAN, D. W. CHAPMAN u. R. W. ROTH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3822 (1952).

¹⁶⁾ P. SCHELLENBERG, Angew. Chem. **74**, 118 (1962).

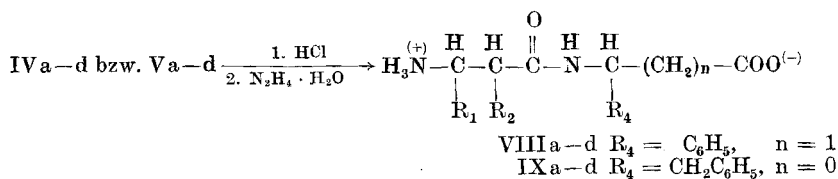
¹⁷⁾ E. STAHL, Dünnschicht-Chromatographie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; ^{17a)} S. 425; ^{17b)} S. 38.

Tabelle 6

 β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenyl-propionsäuren

	R ₁	R ₂	Schmp. °C umkrist. aus	Aus- beute %	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse		
						% C	% H	% N
VIa	H	H	206–207 Äthanol	91,5	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ 366,36	ber. 65,56 gef. 65,51	4,95 4,90	7,65 7,81
VIb	H	CH ₃	211,5 Methanol	70,5	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ 380,39	ber. 66,30 gef. 66,52	5,30 5,34	7,37 7,57
VIc	H	C ₂ H ₅	190,5–192 Äthanol– Wasser	64,0	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ 394,41	ber. 66,99 gef. 66,96	5,62 5,50	7,10 7,03
VI d	C ₆ H ₅	H	219 Methanol	70,9	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ 442,45	ber. 70,58 gef. 70,76	5,01 5,09	6,33 6,41

In Analogie zu bewährten Methoden ¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ konnten die N-Phthaloyl-dipeptid-äthylester IVa–d und Va–d schließlich mit konz. Salzsäure in wäßrigem Aceton zu den N-Phthaloyl-dipeptiden VIa–d und VIIa–d (Tab. 6 und 7) verseift werden. Die hydrazinolytische Abspaltung des Phthaloylrestes führte zu den aus zwei β -Aminosäuren bzw. einer β - und einer α -Aminosäure aufgebauten Dipeptiden VIIIa–d und IXa–d (Tab. 8). Lediglich VIIIa, IXa und IXd wurden bereits auf anderem Wege erhalten ²⁰⁾²¹⁾. Ihre IR-Spektren, die denen anderer Dipeptide ²²⁾ sehr ähnlich sind, befinden sich mit einer zwitterionischen Struktur in Übereinstimmung. Insbesondere ist die C=O-Valenzschwingung der undissoziierten Carboxylgruppe nicht nachweisbar.



¹⁸⁾ J. C. SHEEHAN u. V. S. FRANK, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1856 (1949).

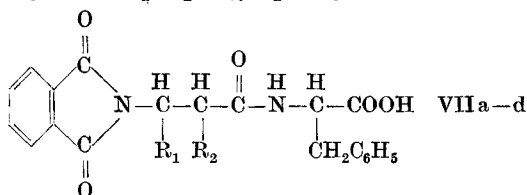
¹⁹⁾ R. A. BOISSONNAS in: Advances in Organic Chemistry, Methods and Results, Volume 3, Interscience Publishers, New York-London 1963, p. 179.

²⁰⁾ E. DYER u. E. BALLARD, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1697 (1937).

²¹⁾ E. DYER, J. Amer. chem. Soc. **63**, 265 (1941).

²²⁾ E. ELLENBOGEN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 363, 366, 369 (1956).

Tabelle 7

 β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalanine

	R ₁	R ₂	Schmp. °C umkrist. aus	Aus- beute %	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse		
						% C	% H	% N
VIIa	H	H	172,5 Äthanol— Wasser	78,4	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ 366,36	ber. 65,56 gef. 65,65	4,95 5,00	7,65 7,83
VIIb	H	CH ₃	202—205 Methanol	76,4	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ 380,39	ber. 66,30 gef. 66,13	5,30 5,35	7,37 7,46
VIIc	H	C ₂ H ₅	175—176 Methanol— Wasser	72,7	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ 394,41	ber. 66,99 gef. 66,85	5,62 5,78	7,10 6,98
VII d	C ₆ H ₅	H	92—93 Benzol— Petroläther	75,8	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ 442,45	ber. 70,58 gef. 70,33	5,01 4,98	6,33 6,47

Beschreibung der Versuche²³⁾

1-Phthaloylamino-3-diazo-alkanone-(2) Ia—d

Die Darstellung von Ia—d erfolgt in der üblichen Weise durch Zutropfen von 50 mMol Phthaloylglycylchlorid bzw. α -Phthaloylamino-phenylacetylchlorid, gelöst in 250—300 ml absolutem Äther, zur Lösung von 120 mMol des entsprechenden Diazoalkans in etwa 500 ml absolutem Äther innerhalb von 30 Minuten unter Rühren bei -10° . Das Rühren wird noch 2 Stunden fortgesetzt und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei -10° aufbewahrt. Das α -Diazoketon wird abgesaugt oder durch Einengen der ätherischen Lösung im Rotationsverdampfer gewonnen und durch Umkristallisation gereinigt (s. Tab. 1).

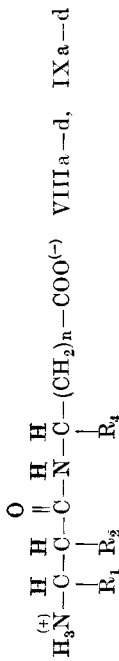
 β -Phthaloylamino-propionsäureamide IIa—d und IIIa—d, β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenyl-propionsäureäthylester IVa—d und β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalaninester Va—g

Methode A (IIa—d; IIIa—d; IVa, d; Va, d, e, g)

In die mit 0,5—1 g frisch gefälltem Silberoxid²⁴⁾ versetzte Lösung von 50 mMol des Amins (Anilin oder α -Phenyläthylamin) bzw. des α - oder β -Aminosäureesters in 50 ml absolutem Dioxan werden unter Rühren und Erwärmen auf 60° innerhalb von 30 Minuten 25 mMol des entsprechenden Ia—d, gelöst in 200—250 ml absolutem Dioxan, eingetroppt.

²³⁾ Die angegebenen Schmpp. wurden auf dem Mikro-Heiztisch nach BOETIUS „im Gleichgewicht“ bestimmt und sind korrigiert. Die Substanzen (mit Ausnahme von Ia—d) wurden 5 Stunden bei $80^\circ/0,2$ Torr getrocknet.

²⁴⁾ K. HEYNS u. A. HEINS, Liebigs Ann. Chem. **604**, 144 (1957).

Tabelle 8
Dipeptide

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Schmp. °C umkrist. aus	Ausbeute %	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N
VIII a	H	H	H	C ₆ H ₅	1	231—232 (Zers.) ^{a)} Äthanol—Wasser	91,1	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ 236,26	ber. 61,00 gef. 60,88	6,83 6,90	11,86 11,91
VIII b	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	1	217—218 (Zers.) Aceton—Wasser	75,6	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ 250,29	ber. 62,38 gef. 62,30	7,25 7,46	11,19 11,09
VIII c	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	1	218—219 (Zers.) Aceton—Wasser	84,4	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ 264,32	ber. 63,61 gef. 63,55	7,63 7,65	10,60 10,72
VIII d	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	1	244—246 (Zers.) Eisessig—Wasser	78,8	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ 312,36	ber. 69,21 gef. 69,37	6,45 6,37	8,97 9,04
IX a	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0	253—255,5 (Zers.) ^{b)} Äthanol—Wasser	92,0	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ 236,26	ber. 61,00 gef. 61,13	6,83 6,89	11,86 11,98
IX b	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	0	200—202 Aceton—Wasser	86,1	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ 250,29	ber. 62,38 gef. 62,18	7,25 7,42	11,19 11,07
IX c	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	0	208—209 Aceton—Wasser	79,3	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ 264,32	ber. 63,61 gef. 63,40	7,63 7,73	10,60 10,62
IX d	C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0	255,5—257 (Zers.) ^{c)} Eisessig—Wasser	87,6	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ 312,36	ber. 69,21 gef. 69,28	6,45 6,56	8,97 9,10

^{a)} Lit.²⁰⁾: Schmp. 235—236° (Zers.). ^{b)} Lit.²⁰⁾: Schmp. 264—265° (Zers.). ^{c)} Lit.²¹⁾: Schmp. 263—264° (Zers.).

Es wird weitere 2 Stunden bei 60° und anschließend 3–5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Dabei wird gelegentlich frisches Silberoxid (insgesamt etwa 1 g) zugesetzt. Nach Zugabe von etwas Aktivkohle wird heiß filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Benzol aufgenommen (in einigen Fällen wird hierbei bereits kristallines Produkt erhalten). Nach Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt wird entsprechend den Angaben der Tab. 2–4 umkristallisiert.

Methode B (IIb, c; IIIb, c; IVb, c; Vb, c, f)

Die UV-Bestrahlung der Lösung von 50 mMol Ib bzw. Ic und 100 mMol des entsprechenden Amins bzw. α - oder β -Aminosäureesters in 150–200 ml absolutem Dioxan erfolgt unter Rühren extern in einem Quarzkolben mittels eines 220 W-Quecksilber-Hochdruckbrenners S 250 (VEB Berliner Glühlampenwerk) bei einem Kolbenabstand von 5 cm. Die Temperatur wird durch Einleiten eines auf -10° gekühlten Stickstoffstromes auf etwa 30° gehalten. Das Arbeiten in nicht gekühlter Stickstoffatmosphäre führt in der beschriebenen Versuchsanordnung zu einer Erwärmung auf etwa 60°, was im allgemeinen ohne Einfluß auf den Reaktionsablauf ist. Nach einer Bestrahlungsdauer von 15–35 Stunden entwickelt eine Probe bei Zusatz überschüssiger verd. Salzsäure keinen Stickstoff mehr. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wird nach den Angaben der Tab. 2–4 durch Umkristallisation gereinigt.

Methode C (IVa, d; Va, d, e, g)

Die Lösung von 20 mMol β -Phthaloylamino-propionylchlorid bzw. β -Phthaloylamino- β -phenyl-propionylchlorid und 20 mMol des entsprechenden α - bzw. β -Aminosäureesterhydrochlorids in 100–150 ml absolutem Chloroform wird bei -50° innerhalb von 40 Minuten unter Rühren mit der Lösung von 40 mMol Triäthylamin (5,6 ml) in 50 ml absolutem Chloroform versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch unter weiterem Rühren innerhalb 4–5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12stündigem Stehen wird die filtrierte Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand zur Abtrennung von Triäthylammoniumchlorid gründlich mit Wasser behandelt und umkristallisiert (s. Tab. 3 u. 4).

Methode C (III d)

Die Darstellung von III d wird in Analogie zur vorstehenden Vorschrift aus 20 mMol β -Phthaloylamino- β -phenyl-propionylchlorid und 20 mMol α -Phenyläthylamin-hydrochlorid in Gegenwart von Triäthylamin (40 mMol) in 100 ml absolutem Chloroform ausgeführt, da auf dem Wege der Umsetzung des Säurechlorids mit dem freien Amin kein brauchbares Ergebnis erzielt wird.

Methode C (IIa, d; IIIa)

Die Lösung von 75 mMol Anilin bzw. α -Phenyläthylamin in 50 ml absolutem Dioxan wird unter Rühren allmählich mit 25 mMol β -Phthaloylamino-propionylchlorid bzw. β -Phthaloylamino- β -phenyl-propionylchlorid, gelöst in 50 ml absolutem Dioxan, versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wird in Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert, das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert (s. Tab. 2).

β -Phthaloylamino-propionyl- β -amino- β -phenyl-propionsäuren VIa–d und β -Phthaloylamino-propionyl-phenylalanine VIIa–d

Die Suspension von 20 mMol N-Phthaloyl-dipeptid-äthylester (IVa–d, Va–d) in einem Gemisch aus 85 ml Aceton, 60 ml Wasser und 25 ml konz. Salzsäure wird 2–3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Rotationsverdampfer von Aceton befreit

und die wäßrige Mutterlauge zur Kristallisation des Reaktionsproduktes im Kühlschrank aufbewahrt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und der Rückstand einige Stunden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Diese Behandlung ist mehrmals zu wiederholen. Die vereinigten Filtrate werden mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert (siehe Tab. 6 u. 7).

Dipeptide VIIIa—c und IXa—c

25 mMol N-Phthaloyl-dipeptid (VIa—c, VIIa—c) werden in 250—300 ml Äthanol in der Siedehitze gelöst, mit 9,5 g 80proz. wäßriger Hydrazinhydrat-Lösung (150 mMol) versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit 150 ml Wasser verdünnt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser verrührt, durch Zugabe von Eisessig auf pH 4—5 gebracht und 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das abgesaugte Phthalhydrazid wird mit 100 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingedampft. Das Verrühren des Rückstandes mit 30 ml Aceton, die in kleinen Anteilen unter Kühlung zugesetzt werden, führt zur Kristallisation. Diese wird durch weitere Acetonzugabe (150—200 ml) und längeres Stehen vervollständigt. Das abgesaugte Dipeptid wird mit Aceton gewaschen und umkristallisiert (s. Tab. 8).

Dipeptide VIII d und IX d

20 mMol VI d bzw. VII d, gelöst in 250 ml siedendem Äthanol, werden nach Zusatz von 7,5 g 80proz. wäßriger Hydrazinhydrat-Lösung (120 mMol) 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert, mit dem Gemisch aus 10 ml 12 M HCl und 100 ml Wasser versetzt und 30 Minuten auf 60° erwärmt. Nach Abkühlung wird vom Phthalhydrazid abgesaugt und mit 100 ml Wasser nachgewaschen. Zu den vereinigten Filtraten wird festes Natriumhydrogencarbonat bis zum pH 7,5—8 gegeben. Das nach längerem Stehen auskristallisierte Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und umkristallisiert (s. Tab. 8).

Dünnschicht-Chromatographie der β -Phthaloylamino-propionyl-aminosäureester IVa—c und Va—c, e—g

Als Adsorbens dient Kieselgel G (MERCK, Darmstadt) in lufttrockenen, 250—300 μ m dicken Schichten. Das Fließmittel Cyclohexan—Essigester (3:7 v/v) ergibt bei Anwendung der Keilstreifentechnik scharfe Substanzflecken mit den in Tab. 5 zusammengestellten R_f -Werten (Kammersättigung; Laufstrecke 10 cm; aufgetragene Substanzmenge 5 μ g, als 0,1proz. Lösung in Essigester). Zur Sichtbarmachung werden die Chromatogramme nach dem Trocknen bei 80° (30 Minuten) einer Chlor-Atmosphäre ausgesetzt (20 Minuten) und anschließend 1—2 Minuten belüftet. Das Besprühen mit der Lösung von Kaliumjodid und o-Tolidin in Eisessig gibt blaue bis blau-violette Flecken, deren Färbung wenig beständig ist.

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. November 1967.