

REAKTIONEN VON N-(α -AMINOACYL)-LACTAMEN ¹⁾

M. Rothe, W. Schindler, R. Pudill, T. Tóth und D. Jacob

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz

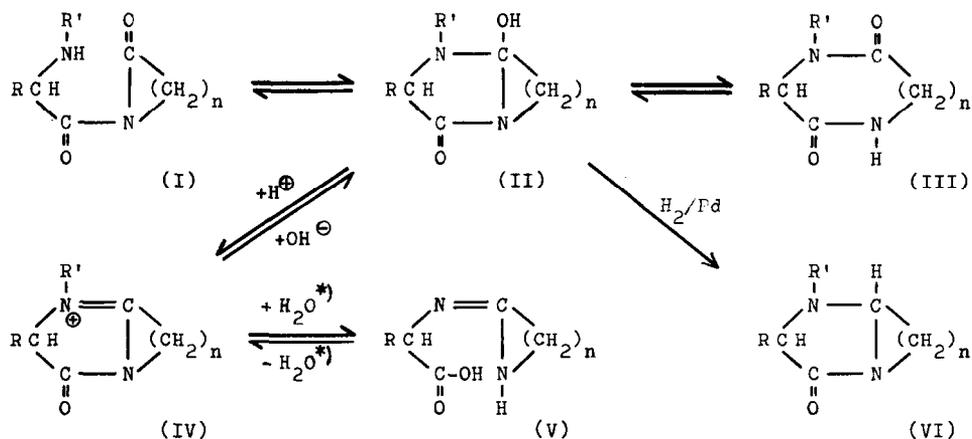
(Received in Germany 31 October 1969; received in UK for publication 18 November 1969)

N-Aminoacyl-lactame sind bifunktionelle Verbindungen, die durch nucleophilen Angriff der Aminogruppe auf das Lactamcarbonyl des Diacylimidrestes polymerisieren ²⁾ oder — bei geeignetem Abstand der reaktiven Gruppen voneinander — cyclisieren können ^{3, 4)}.

Wir haben das Verhalten von α -Aminoacyl-lactamen (I) in Abhängigkeit von der Ringgröße des Lactams untersucht. Von ihnen sind nur die Pyrrolidon-Derivate (I a - d; n = 3) als Hydrochloride beständig. Die kurzfristig chromatographisch und durch Titration der Aminogruppe nachweisbaren freien Basen, z.B. (I a, b; n = 3), reagieren im Gegensatz zu den Verbindungen (I; n > 3) aus sterischen Gründen nicht intramolekular am Lactamcarbonyl. Die Bildung des Addukts (II; n = 3) wird nämlich verhindert wegen der ekliptischen Lage der Substituenten im Fünfring und der fehlenden Stabilisierungsmöglichkeit zu den stark gespannten mittelgroßen Ringamiden (III; n = 3) bzw. bicyclischen Acylamidinen (IV; n = 3). Die Basen (I; n = 3) kondensieren vielmehr als carboxylaktivierte Aminosäurederivate intermolekular unter Reaktion am Seitenkettencarbonyl und Abspaltung von Pyrrolidon zu den chromatographisch identifizierten N-Dipeptidyl-pyrrolidonen (I e, f; n = 3), die — ähnlich wie Dipeptidester — unter Lactamabspaltung zu 2.5-Diketopiperazinen cyclisieren.

Bei größerem Lactamring (I a; n = 4, 5, 7, 11) tritt in neutralem und saurem Medium (H^+ -Katalyse) spontan innermolekulare Aminolyse ein, wobei sich die intermediär gebildeten tetraedrischen Zwischenprodukte vom Azacyclol-Typ (II) unter Wasserabspaltung zu Poly-

methylen-imidazolonen bzw. deren Salzen (IV a; $n = 4, 5$ ⁵⁾, 7, 11) stabilisieren. Ihre Struktur ergibt sich durch IR-Spektroskopie ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1725 - 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{C=N} = 1630 \text{ cm}^{-1}$) und durch unabhängige Synthese (Ringschluß der aus Lactimäthern und α -Aminosäuren⁶⁾ oder α -Aminosäureestern erhaltenen Amidinocarbonsäure-Derivate (Va; $n = 4, 5, 7$) unter Wasser- bzw. Alkoholabspaltung).



*) nur für R' = H

a) R = H, R' = H

c) R = H, R' = CH₃

e) R = H, R' = COCH₂NH₂

b) R = CH₃, R' = H

d) R-R' = -(CH₂)₃-

f) R = CH₃, R' = COCH₂NH₂

Die Wasserabspaltung (I)→(II)→(IV) kann bei N-alkylierten α -Aminoacyl-lactamen (I c,d) nur noch in saurer Lösung eintreten. So entsteht aus Sarkosyl-caprolactam (I c; $n = 5$) mit HCl das Amidiniumsalz (IV c; $n = 5$), dessen Konstitution spektroskopisch und durch Anlagerung von CH₃I an das freie Acylamidin (IV a; $n = 5$) bewiesen wird ($\tilde{\nu}_{C=O} = 1765 \text{ cm}^{-1}$; $\tilde{\nu}_{C=N} = 1650 \text{ cm}^{-1}$).

Durch katalytische Hydrierung der Carbobenzoxyderivate von Sarkosyl-valerolactam und Sarkosyl-caprolactam (I c; $n = 4, 5$) in neutraler Lösung bilden sich über die Azacyclicole (II) die Desoxycyclole (VI c; $n = 4, 5$), deren Struktur massenspektrometrisch ($M^+ = 154$ bzw. 168) und NMR-spektroskopisch (Fehlen der charakteristischen Verschiebung der für

die Cyclole (II) in Dimethylsulfoxid zu erwartenden Hydroxylprotonen - Signale zu $\tau = 2,9$ bis $3,1$ ppm) gestützt wird.

Eine andersartige Stabilisierung unter Aminoacyleinlagerung findet im alkalischen Medium (Zusatz von tert. Amin) statt. Hierbei entsteht neben dem Desoxycyclol (z.B. VI c; $n = 5$) auch das mittelgroße Ringamid (z.B. III c; $n = 5$) in vergleichbarer Menge.

L-Prolyl-caprolactam (I d; $n = 5$) lagert sich bereits in neutralem Medium in das zehngliedrige Cyclo-dipeptid (III d; $n = 5$) um. Analog verhalten sich Prolyl-lactame mit größerem Lactamring ($n > 5$), z.B. (I d; $n = 7, 11$), die die entsprechenden 12- bzw. 16-gliedrigen Ringe liefern (III d; $n = 7, 11$). Dementsprechend geht auch das Amidiniumsalz (IV c; $n = 7$; Schmp. $199 - 201$ °C; IR: $\tilde{\nu}_{C=O} = 1760$ cm^{-1} , $\tilde{\nu}_{C=N} = 1640$ cm^{-1}) mit Alkalien über die Zwischenstufe des Cyclols (II c; $n = 7$) in den makrocyclischen Ring (III c; $n = 7$) über.

Cyclopeptid	Ringgröße	Schmp. [°C]	IR-Banden (KBr) [cm^{-1}]			MS M^+
			$\tilde{\nu}_{N-H}$	$\tilde{\nu}_{\text{Amid I}}$	$\tilde{\nu}_{\text{Amid II}}$	
Cyclo-sarkosyl- ϵ -aminocaproyl (III c; $n = 5$)	10	128	3315	1665, 1645	1565	184
Cyclo-sarkosyl- ω -aminocapryloyl (III c; $n = 7$)	12	168	3345	1645	1540	212
Cyclo-sarkosyl- ω -aminolauroyl (III c; $n = 11$)	16	149	3320	1668, 1645	1545	268
Cyclo-L-prolyl- ϵ -aminocaproyl (III d; $n = 5$)	10	176	3290	1650	1565	210
Cyclo-L-prolyl- ω -aminocapryloyl (III d; $n = 7$)	12	196	3320	1658	1563	238
Cyclo-L-prolyl- ω -aminolauroyl (III d; $n = 11$)	16	132	3310	1680, 1645	1550	294

Damit sind mittelgroße Ringpeptide ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips in guten Ausbeuten (> 50 % d.Th.) zugänglich geworden, die als Modelle für Konformationsstudien von Polypeptiden von Interesse sind.

Die Isomerisierung der α -Aminoacyl-lactame hängt also sehr empfindlich von den Reaktionsbedingungen sowie sterischen und energetischen Faktoren ab, besonders von der Ringgröße der möglichen mono- bzw. bicyclischen Ringsysteme.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Farbwerke Hoechst AG für die Gewährung des Karl-Winnacker-Stipendiums an M.R.

Literatur :

- 1) XV. Mitteilung über "Reaktionen mit aktivierten Säureamiden".
XIV. Mitteilung: M. Rothe und R. Steinberger, Angew. Chem. 80, 909 (1968);
Angew. Chem., internat. Edit. 7, 884 (1968).
- 2) M. Rothe, Angew. Chem. 80, 245 (1968).
- 3) M. Rothe, I. Rothe, T. Tóth und K.-D. Steffen, Proc. 8th Europ. Peptide Sympos., Noordwijk, 1966, S. 8.
- 4) M.M. Shemyakin, V.K. Antonov, A.M. Shkrob, V.J. Shchelokov und Z.E. Agadzhanyan, Tetrahedron 21, 3537 (1965).
- 5) unter Mitarbeit von G. Reinisch, 1959 - 1961.
- 6) vgl. S. Petersen und E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. 623, 166 (1959).