

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsaeurechlorid.

VII. Die Umsetzung mit Aminosaeuren

Butula, Ivan; Zorc, Branka; Vela, V.

Source / Izvornik: **Croatica Chemica Acta, 1981, 54, 435 - 440**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:664624>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



CCA-1301

YU ISSN 0011-1643

UDC 547.695

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid. VII.¹ Die Umsetzung mit Aminosäuren

I. Butula, B. Zorc und V. Vela*

Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, 41000 Zagreb,
Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 7. September 1981.

Das 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid reagiert mit Aminosäuren unter Bildung von *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren. Die Reaktion wird am besten in Dioxan ausgeführt, da sich in diesem Lösungsmittel das Hydrochlorid des als Chlorwasserstoff-Akzeptor eingesetzten zweiten Moles Aminosäure fast quantitativ ausscheidet.

Das 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I, BTCOCl) konnte bisher mit Erfolg zur Synthese verschiedener Kohlensäure-Derivate verwendet werden¹⁻⁶. Da die Anthranilsäure mit BTCOCl zu 3,1,4-Benzooxazinon-Derivaten reagierte⁶, wurde die Umsetzung von BTCOCl mit α -Aminosäuren untersucht. Diese sowie analoge Reaktionen mit Azolcarbonsäure-Derivaten, die zur Bildung von *N*-(Azolcarbonyl)-aminosäuren führen würden, sind unseres Wissens nicht bekannt. Nur bei Einwirkung von 1,1'-Carbonyl-diimidazol auf Aminosäuren, wobei Oligopeptide entstehen, wurden als Reaktions-Zwischenprodukte *N*-Imidazolylcarbonyl-aminosäuren vermutet⁷.

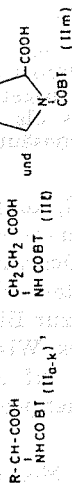
Nun wurde festgestellt, das BTCOCl (I) mit 2 Mol einer α -Aminosäure, am besten in Dioxan als Lösungsmittel, zur *N*-(1-Benzotriazolyl)-aminosäure (II) reagiert. Dabei scheidet sich das in Dioxan unlösliche Aminosäure-Hydrochlorid ab. Organische Basen wie Pyridin oder Triäthylamin dürfen als Chlorwasserstoff-Akzeptoren bei dieser Reaktion nicht verwendet werden, da diese Basen weitere Umwandlungen der entstandenen BTCO-aminosäuren (II) verursachen. Diese Reaktion wird noch untersucht und die Ergebnisse sollen zusammen mit denen der Einwirkung von primären und sekundären Aminen auf II veröffentlicht⁸ werden.

Da die Reaktion von BTCOCl (I) mit Aminosäuren in heterogene Phase verläuft, sind die Reaktionszeiten über 24 Stdn. zu empfehlen. Die gebildeten BTCO-aminosäuren (II) sind feste, gut kristallisierbare Verbindungen, die im trockenen Zustand haltbar sind. Wegen der kurzweiligen Absorption des an Benzotriazol gebundenen Carbonyl⁹ sind die Verbindungen II in IR-Spektrum leicht zu charakterisieren (siehe Tabelle).

* Adresse: PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

TABELLE

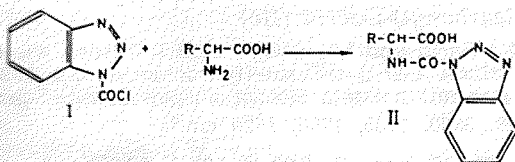
N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-amino-säuren



Umgesetzte Aminosäure	BTCO-Aminosäure			
	II	R	Ausbeute %	Schmp. °C
Glycin	a	H	100	147—149
Dl- und D-Alanin	b	CH ₃	81	151—152
L-Valin	c	(CH ₃) ₂ CH	100	83—85
L-Leucin	d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	95	133—135
L-Serin	e	HOCH ₂	100	105—107
L-Threonin	f	CH ₃ CHOH	100	123—125
L-Methionin	g	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	100	123—125
Dl- und D-Phenylglycin	h	Phenyl	84	136—138
L-Phenylalanin	i	Benzyl	98	133—135
L-Tyrosin	j	p-Hydroxybenzyl	100	145—147
L-Glutaminsäure	k	HOOCCH ₂ CH ₂	99	127—129
β-Alanin	l	siehe Formel III	98	136—139
L-Prolin	m	siehe Formel II m	100	135—136

IR-Spektrum
ν (CO)_{max}/cm⁻¹

1740 u. 1705
1750 u. 1710
1720 br
1720 br
1735 u. 1700
1730 br
1725 br
1745 u. 1710
1700 br
1720 br
1720 br
1750 u. 1710
1730 br



Die Ergebnisse der Verwendung von BTCO-aminosäuren II in der Peptidsynthese, sowie andere Reaktionen mit diesen reaktiven Verbindungen werden gesondert beschrieben (siehe I Mitteilung s.¹⁰).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Mikroheiztisch Boëtius bestimmt, die IR-Spektren (KBr) mit einem Perkin-Elmer Gerät 257. Die Reaktionen wurden in wasserfreiem Lösungsmittel bei Raumtemp. durchgeführt, die verwendeten Aminosäuren waren wasserfrei.

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-glycine (IIa)

Eine Lösung von 9,05 g (0,05 mol) 1-Benzotriazolylcarbonylchlorid (I)¹ in 20 ml Dioxan wurde unter Rühren zu einer Suspension von 7,5 g (0,1 mol) Glycine in 80 ml Dioxan zugetropft und die Mischung 12 Stdn. lang gerührt. Glycine-Hydrochlorid (6,28 g) wurde abgenutscht und das Filtrat im V. abgedampft. Man erhielt 11,0 g (100%) IIa vom Schmp. 147—149 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR: $\nu_{\text{max}} = 3360, 3200\text{—}2400, 1740, 1705, 1525 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ (220,19) ber.: C 49,09 H 3,66 N 25,45%
gef.: C 48,95 H 3,90 N 25,25%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-alanine (IIb)

9,05 g (0,05 mol) I wurden wie oben mit 8,9 g (0,1 mol) DL-Alanine umgesetzt. Man erhielt 6,55 g Alanin-Hydrochlorid und 9,49 g (81%) IIb vom Schmp. 151—152 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR: $\nu_{\text{max}} = 3360, 3200\text{—}2400, 1750, 1710, 1500 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (234,22) ber.: C 51,28 H 4,30 N 23,92%
gef.: C 51,41 H 4,44 N 23,94%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-Valin (IIc)

2,34 g (0,02 mol) L-Valin in 40 ml Dioxan und 1,81 (0,01 mol) I in 10 ml Dioxan wurden innerhalb 24 Stdn. umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie oben erhielt man 1,53 g L-Valin-Hydrochlorid und 2,62 g (100%) IIc. Zur Analyse wurde IIc nur mit heissem Benzol gewaschen. Schmp. 83—85 °C.

IR: $\nu_{\text{max}} = 3350, 3200\text{—}2400, 1720, 1520 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (262,27) ber.: C 54,95 H 5,38 N 21,36%
gef.: C 54,68 H 5,12 N 21,47%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-leucine (IIId)

2,62 g (0,02 mol) L-Leucine wurden wie bei IIc umgesetzt (Reaktionszeit 45 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 1,61 g L-Leucine-Hydrochlorid und 2,63 g (95%) IIId. Schmp. 133—135 °C (aus Benzol), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,9^\circ$ (c 0,40, Dioxan).

IR: $\nu_{\text{max}} = 3380, 3100\text{—}2400, 1720, 1500 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (276,30) ber.: C 56,51 H 5,84 N 20,28%
gef.: C 56,66 H 6,09 N 20,12%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-serin (Iie)

2,10 g (0,02 mol) L-Serin und 1,81 g (0,01 mol) I wurden wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 1,40 g L-Serin-Hydrochlorid und 2,50 g (100%) Iie. Zur Analyse wurde Iie nur mit heissem Benzol ausgewaschen. Schmp. 105—107 °C.
IR: ν_{\max} = 3500—2500, 3360, 1735, 1700, 1520 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ (250,26) ber.: C 48,00 H 4,03 N 22,39%
gef.: C 47,75 H 4,27 N 22,27%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-threonin (IIf)

9,53 g (0,08 mol) L-Threonin in 130 ml Dioxan wurde wie oben mit 7,24 g (0,04 mol) I in 30 ml Dioxan während 22 Stdn. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 6,23 g L-Threonin-Hydrochlorid und 10,57 g (100%) IIf. Zur Analyse wurde IIf nur mit heissem Benzol ausgewaschen. Schmp. 123—125 °C.

IR: ν_{\max} = 3600—2400, 3400, 1730, 1520 cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (264,24) ber.: C 50,00 H 4,58 N 21,20%
gef.: C 49,76 H 4,71 N 21,01%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-methionin (IIg)

2,98 g (0,02 mol) L-Methionin in 40 ml Dioxan und 1,81 g (0,01 mol) I in 10 ml Dioxan wurden umgesetzt (Reaktionszeit 20 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 1,85 g L-Methionin-Hydrochlorid und 2,94 g (100%) IIg vom Schmp. 123—125 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR: ν_{\max} = 3380, 3200—2300, 1725, 1495 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (294,33) ber.: C 48,97 H 4,79 N 19,04%
gef.: C 49,07 H 4,78 N 19,21%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-phenylglycin (IIh)

6,04 g (0,04 mol) DL-Phenylglycin in 80 ml Dioxan und 3,60 g (0,02 mol) I in 20 ml Dioxan wurden wie oben umgesetzt (Reaktionszeit 10 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 3,70 g DL-Phenylglycin-Hydrochlorid und 5,0 g (84%) IIh vom Schmp. 136—138 °C (aus Benzol).

IR: ν_{\max} = 3340, 3200—2300, 1745, 1710, 1495 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (296,28) ber.: C 60,82 H 4,08 N 18,92%
gef.: C 61,06 H 3,82 N 18,71%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-phenylalanin (III)

19,82 g (0,12 mol) L-Phenylalanin in 200 ml Dioxan und 10,85 g (0,06 mol) I in 100 ml Dioxan wurden umgesetzt (Reaktionszeit 43 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 12,49 g L-Phenylalanin-Hydrochlorid und 18,2 g (98%) III. Zur Analyse wurde III nur mit heissem Benzol ausgewaschen. Schmp. 133—135 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -14,3 (c 0,59, Dioxan).

IR: ν_{\max} = 3360, 3300—2500, 1700, 1500 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (310,32) ber.: C 61,93 H 4,55 N 18,05%
gef.: C 62,21 H 4,58 N 17,86%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-tyrosin (IIj)

3,62 g (0,02 mol) L-Tyrosin in 40 ml Dioxan und 1,81 g (0,01 mol) I in 10 ml Dioxan wurden umgesetzt (Reaktionszeit 22 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 2,15 g L-Tyrosin-Hydrochlorid und 3,26 g (100%) IIj vom Schmp. 145—147 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR: ν_{\max} = 3390, 3350—2500, 1720, 1520 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (326,32) ber.: C 58,89 H 4,32 N 17,17%
gef.: C 59,12 H 4,45 N 17,44%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-glutaminsäure (IIk)

4,68 g (0,016 mol) L-Glutaminsäure in 30 ml Dioxan und 1,45 g (0,008 mol) I in 10 ml Dioxan wurden zur Reaktion gebracht (Reaktionszeit 43 Stdn.). Man erhielt 1,48 g L-Glutaminsäure-Hydrochlorid und 2,90 g (99%) IIk vom Schmp. 127—129 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR: ν_{\max} = 3400—2500, 3280, 1720, 1530 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (292,25) ber.: C 49,32 H 4,14 N 19,17%
gef.: C 49,31 H 3,99 N 18,95%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)- β -alanin (III)

1,78 g (0,02 mol) β -Alanin in 40 ml Dioxan und 1,81 g (0,01 mol) I in 10 ml Dioxan wurden wie oben umgesetzt (Reaktionszeit 25 Stdn.). Man erhielt 1,25 g β -Alanin-Hydrochlorid und 2,33 g (98%) III vom Schmp. 136—139 °C (aus Dioxan/Benzol).

IR (Parafinöl): ν_{\max} = 3415, 3200—2400, 1750, 1700, 1500 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (234,22) ber.: C 51,28 H 4,30 N 23,92%
gef.: C 51,40 H 4,36 N 24,05%

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-prolin (IIm)

2,28 g (0,02 mol) L-Prolin in 40 ml Dioxan und 1,81 g (0,01 mol) I in 10 ml Dioxan wurden wie oben umgesetzt (Reaktionszeit 22 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 1,46 g L-Prolin-Hydrochlorid und 2,60 g (100%) IIm. Zur Analyse wurde IIm nur mit heissem Benzol ausgewaschen. Schmp. 135—136 °C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (260,26) ber.: C 55,38 H 4,65 N 21,53%
gef.: C 55,36 H 4,76 N 21,62%

LITERATUR

- VI Mitteilung: I. Butula, V. Vela und B. Zorc, *Croat. Chem. Acta* 54 (1981) 105.
- I. Butula, M. V. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* 49 (1977) 837.
- I. Butula, Lj. Ćurković, M. V. Proštenik und F. Zorko, *Synthesis* (1977) 704.
- M. V. Proštenik, V. Vela und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* 49 (1977) 843.
- I. Butula, V. Vela und B. Ivezić, *Croat. Chem. Acta* 51 (1978) 339.
- I. Butula, V. Vela und M. V. Proštenik, *Croat. Chem. Acta* 52 (1979) 47.
- K. W. Ehler und L. E. Orgel, *Biochim. Biophys. Acta* 434 (1976) 233.
- I. Butula und B. Zorc, in Vorbereitung.
- H. A. Staab, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, Weinheim, Verlag Chemie, 1959, S. 279.
- B. Zorc und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* 54 (1981) 441.

SAŽETAK

Reakcije s kloridom 1-benzotriazolkarboksilne kiseline. VII.
Reakcije s aminokiselinama

I. Butula, B. Zorc i V. Vela

Klorid 1-benzotriazolkarboksilne kiseline reagira s aminokiselinama dajući N-(1-benzotriazolilkarbonil)aminokiseline. Reakcija se odvija kod sobne tempera-

ture, najbolje u dioksanu kao otapalu, gdje su hidrokloridi nastali vezanjem klorovodika na višak aminokiselina netopivi, pa se daju gotovo kvantitativno odvojiti od priređenih N-BTCO-aminokiselina.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET,
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Prispjelo 7. rujna 1981.

1
SOUR PLIVA,
R.O. ISTRAŽIVAČKI INSTITUT
ZAGREB