

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: **2024-04-18**



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.

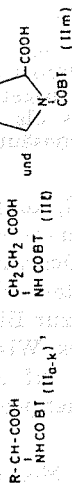
Nun wurde festgestellt, das BTCOCl (I) mit 2 Mol einer α -Aminosäure, am besten in Dioxan als Lösungsmittel, zur *N*-(1-Benzotriazolyl)-aminosäure (II) reagiert. Dabei scheidet sich das in Dioxan unlösliche Aminosäure-Hydrochlorid ab. Organische Basen wie Pyridin oder Triäthylamin dürfen als Chlorwasserstoff-Akzeptoren 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 kurzwelligen Absorption des an Benzotriazol gebundenen Carbonyl⁹ sind die Verbindungen II in IR-Spektrum leicht zu charakterisieren (siehe Tabelle).

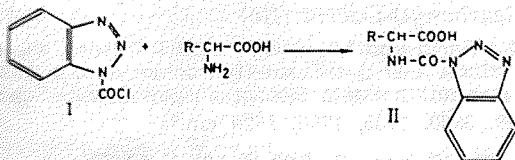
* Adresse: PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

TABELLE

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-amino-säuren



Umgesetzte Aminosäure	Reaktion zeit/h	II	R	Ausbeute %	Schmp. °C	IR-Spektrum ν (CO) _{max} /cm ⁻¹
Glycin	12	a	H	100	147—149	1740 u. 1705
Dl- und D-Alanin	12	b	CH ₃	81	151—152	1750 u. 1710
L-Valin	24	c	(CH ₃) ₂ CH	100	83—85	1720 br
L-Leucin	45	d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	95	133—135	1720 br
L-Serin	44	e	HOCH ₂	100	105—107	1735 u. 1700
L-Threonin	22	f	CH ₃ CHOH	100	123—125	1730 br
L-Methionin	20	g	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	100	123—125	1725 br
Dl- und D-Phenylglycin	10	h	Phenyl	84	136—138	1745 u. 1710
L-Phenylalanin	43	i	Benzyl	98	133—135	1700 br
L-Tyrosin	22	j	p-Hydroxybenzyl	100	145—147	1720 br
L-Glutaminsäure	43	k	HOOCCH ₂ CH ₂	99	127—129	1720 br
β -Alanin	25	l	siehe Formel III	98	136—139	1750 u. 1710
L-Prolin	22	m	siehe Formel II m	100	135—136	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-Benzotriazolocarbonsäurechlorid (I)¹ in 20 ml Dioxan wurde unter Rühren zu einer Suspension von 7,5 g (0,1 mol) Glycin in 80 ml Dioxan zugetropft und die Mischung 12 Stdn. lang gerührt. Glycin-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-Alanin 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-Leucin wurden wie bei IIc umgesetzt (Reaktionszeit 45 Stdn.) und aufgearbeitet. Man erhielt 1,61 g L-Leucin-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

1. VI Mitteilung: I. Butula, V. Vela und B. Zorc, *Croat. Chem. Acta* 54 (1981) 105.
2. I. Butula, M. V. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* 49 (1977) 837.
3. I. Butula, Lj. Ćurković, M. V. Proštenik und F. Zorko, *Synthesis* (1977) 704.
4. M. V. Proštenik, V. Vela und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* 49 (1977) 843.
5. I. Butula, V. Vela und B. Ivezić, *Croat. Chem. Acta* 51 (1978) 339.
6. I. Butula, V. Vela und M. V. Proštenik, *Croat. Chem. Acta* 52 (1979) 47.
7. K. W. Ehler und L. E. Orgel, *Biochim. Biophys. Acta* 434 (1976) 233.
8. I. Butula und B. Zorc, in Vorbereitung.
9. H. A. Staab, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, Weinheim, Verlag Chemie, 1959, S. 279.
10. 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