

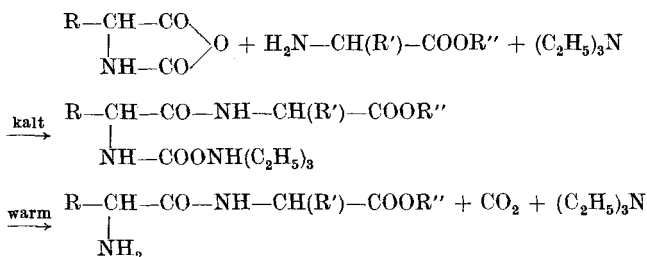
Über eine zweckmäßige Modifikation der Peptidester-Synthese nach BAILEY

Von WOLFGANG LANGENBECK und PETER KRESSE

Inhaltsübersicht

Es wird eine Verbesserung der Peptidestersynthese nach BAILEY beschrieben, bei der Tribenzylamin statt Triäthylamin als tertiäre Base verwendet wird. Der Vorteil besteht in der besonderen Schwerlöslichkeit der entstehenden Carbamate. Nach diesem Verfahren werden einige Di- und Tripeptide des Glykokolls, der Amino-n-buttersäure, der Amino-iso-buttersäure und der Phenylaminoessigsäure dargestellt.

Eine ideale Methode der Peptidsynthese würde darin bestehen, daß man zu einer Aminosäure irgendein geeignetes Derivat einer anderen Aminosäure hinzugibt, worauf ohne weitere Operationen das Dipeptid in möglichst quantitativer Ausbeute entstehen sollte. Der Vorgang müßte sich beliebig oft in ein und derselben Reaktionsmischung wiederholen lassen und zu einem Polypeptid führen, das in der Reihenfolge der Zugabe die verschiedenen Aminosäuren enthielte. Diesem Ideal kommt die Peptidestersynthese von BAILEY¹⁾ schon recht nahe. Dabei wird bekanntlich ein Aminoester mit einem Aminosäuren-carbonanhydrid und Triäthylamin (oder Tributylamin) versetzt. Das Reaktionsprodukt, ein Triäthylammonium-carbaminat des Peptidesters, fällt aus und kann durch Erwärmen zu Kohlendioxyd, Triäthylamin und Peptidester zersetzt werden.



¹⁾ J. L. BAILEY, Nature (London) **164**, 889 (1949); J. chem. Soc. London **1950**, 3461.

Ein Nachteil des Verfahrens ist es noch, daß das Carbaminat meist nur langsam und nicht vollständig abgeschieden wird. Dadurch kann sich noch während der Reaktion in Lösung ein Teil des Carbaminates zersetzen und die so entstandene freie Aminogruppe mit dem Carbonanhydrid reagieren. Auch kann der Aminosäureester z. T. als Carbaminat gebunden werden und dadurch der Reaktion verloren gehen. Durch beide Vorgänge wird die Ausbeute an dem gewünschten Peptidester vermindert.

Wir zeigen in unserer Arbeit, daß sich dieser Übelstand leicht vermeiden läßt, wenn man als tertiäres Amin das Tribenzylamin verwendet. Das sehr schwer lösliche Carbaminat fällt dann entweder sofort oder in wenigen Minuten fast vollständig aus. Sicher werden sich auch noch andere tertiäre Amine finden lassen, die besonders schwer lösliche Carbamate bilden.

Bei den unten beschriebenen Peptidsynthesen wurden auch solche α -Aminosäuren verwendet, die nicht in der Natur vorkommen. Diese Peptide sollen später zu katalytischen Versuchen dienen.

Beschreibung der Versuche

Der bei der Peptidsynthese als Lösungsmittel verwendete Essigester wurde vorgetrocknet und über Natrium rektifiziert. Die α -Amino-N-carbonanhydride wurden nach A. C. FARTHING und R. J. W. REYNOLDS²⁾ dargestellt und im Vakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

I. Dipeptide

α -Amino-isobutylryl-glycin³⁾: Glycinäthylester wurde nach G. HILLMANN⁴⁾ aus dem Hydrochlorid dargestellt und im Vakuum destilliert. 0,80 g des Esters und 2,22 g Tribenzylamin wurden in 25 cm³ Essigester gelöst, auf -50° (Kohlensäure-Methanol-Kältemischung) gekühlt und eine auf -50° gekühlte Lösung von 1,0 g α -Amino-isobuttersäure-N-carbonanhydrid⁵⁾ in 15 cm³ Essigester langsam hinzugefügt. Nach zwei Stunden erwärmte man den Kolben auf Raumtemperatur und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wurde in 22 cm³ 0,37 n-Bariumhydroxyd aufgenommen und 60 Minuten bei Zimmertemperatur hydrolysiert, dann mit 0,37 n-Schwefelsäure neutralisiert und von Bariumsulfat und Tribenzylamin abfiltriert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal aus Wasser-Aceton unkristallisiert. Ausbeute an Reinprodukt 0,75 g (61% d. Th.). Schmp. 264° .

$C_8H_{12}O_3N_2$	Ber.: N 17,5	Amino-N 8,75
(160,2)	Gef.: N 17,4	Amino-N 8,73.

²⁾ A. C. FARTHING u. R. J. W. REYNOLDS, *Nature (London)* **165**, 647 (1950).

³⁾ E. ABDERHALDEN u. W. ZEISSET, *Fermentforsch.* **13**, 310 (1932).

⁴⁾ G. HILLMANN, *Z. Naturforsch.* **1**, 682 (1946).

⁵⁾ A. C. FARTHING, *J. chem. Soc. London* **1950**, 3216.

d, l-C-Phenylglycyl-glycin⁶⁾: 0,5 g d, l-C-Phenylglycin-N-carbonanhydrid⁷⁾ wurden mit 0,81 g Tribenzylamin und 0,29 g Glycinäthylester in 25 cm³ Essigester bei -50° umgesetzt, nach 2 Stunden der Versuch in der beschriebenen Weise aufgearbeitet und der kristalline Rückstand aus Wasser-Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0,33 g (55%). Schmp. 245°.

C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₂	Ber.: N 13,5	Amino-N 6,75
(208,2)	Gef.: N 13,4	Amino-N 6,60.

d, l-α-Amino-n-butryl-glycinäthylester: 1,0 g d, l-α-Amino-n-buttersäure-N-carbonanhydrid⁸⁾ wurden bei -50° mit 2,22 g Tribenzylamin und 0,80 g Glycinester zur Reaktion gebracht, nach 60 Minuten die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand zur Entfernung des Tribenzylamins bei 40° zweimal mit Äther verrührt und aus Alkohol-Äther umgefällt. Zerfließliches amorphes Pulver. Ausbeute 1,0 g (69%). Schmp. 146-148°.

C ₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber.: N 14,9	Amino-N 7,45
(188,2)	Gef.: N 14,8	Amino-N 7,45.

II. Tripeptidester

Di-(d, l-C-Phenylglycyl)-glycinäthylester: 1,0 g d, l-C-Phenylglycin-N-carbonanhydrid, 0,58 g Glycinester und 1,62 g Tribenzylamin wurden in 50 cm³ Essigester bei -50° umgesetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur destillierte man 15 cm³ Lösungsmittel ab, kühlte erneut auf -50° und setzte die Lösung eines zweiten Äquivalentes d, l-C-Phenylglycin-N-carbonanhydrid hinzu. Nach Aufarbeitung und Umfällung aus Wasser-Aceton wurden 1,1 g Tripeptidester erhalten (63%). Amorphes Pulver. Schmp. 148-162°⁹⁾.

C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N ₃	Ber.: C 65,2	H 6,3	N 11,4	Amino-N 3,80
(369,4)	Gef.: C 66,1	H 6,5	N 11,6	Amino-N 3,75.

Di-(d, l-α-Amino-n-butryl)-glycinäthylester: Dargestellt in analoger Reaktion aus zweimal 0,5 g d, l-α-Amino-n-buttersäure-N-carbonanhydrid, 0,40 g Glycinester und 1,11 g Tribenzylamin. Der beim Eindampfen im Vakuum hinterbleibende Rückstand wurde aus Alkohol-Äther umgefällt. Amorphes Pulver, Ausbeute 0,70 g (66%). Schmp. 143-153°⁹⁾.

C ₁₂ H ₂₃ O ₄ N ₃	Ber.: C 52,7	H 8,5	N 15,4	Amino-N 5,13
(273,3)	Gef.: C 52,9	H 8,7	N 15,5	Amino-N 5,30.

d, l-α-Amino-n-butryl-d, l-C-phenylglycyl-glycinäthylester: Wie oben beschrieben, wurden 0,5 g d, l-C-Phenylglycin-N-carbonanhydrid, 0,29 g Glycinester und 0,81 g Tribenzylamin umgesetzt, nach beendeter Reaktion erwärmt und bei -50° 0,37 g d, l-α-Amino-n-buttersäure-N-carbonanhydrid hinzugefügt. Nach dem Aufarbeiten und Umfällen aus Alkohol-Petroläther wurde ein schwach gelbes Öl erhalten, das beim Stehen im Exsikkator zu einer körnig-kristallinen Masse erstarrte. Ausbeute 0,63 g (70%). Schmp. 91-99°⁹⁾.

C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N ₃	Ber.: C 59,8	H 7,22	N 13,06	Amino-N 4,35
(321,4)	Gef.: C 59,1	H 7,12	N 13,15	Amino-N 4,38.

⁶⁾ E. FISCHER u. J. SCHMIDLIN, Liebigs Ann. Chem. **340**, 192 (1905).

⁷⁾ Dissert. G. SCHNEIDER, Halle/S. 1955.

⁸⁾ W. BAIRD, E. G. PARRY, S. ROBINSON, F. P. 969550.

⁹⁾ Unschärf, da Gemisch von Diastereomeren.

d,l-C-Phenylglycyl-d,l- α -amino-n-butryl-glycinäthylester: 0,5 g d,l- α -amino-n-buttersäure-N-carbonanhydrid, 0,40 g Glycinester und 1,11 g Tribenzylamin wurden wie oben zur Reaktion gebracht, erwärmt und dann bei -50° die Lösung von 0,69 g d,l-C-Phenylglycin-N-carbonanhydrid hinzugefügt. Auch hier isolierten wir ein gelbes Öl, das beim Stehen im Exsikkator zu einer körnig kristallinen Masse erstarrte. Ausbeute 0,80 g (65%). Schmp. $61-70^{\circ}$.

$C_{16}H_{23}O_4N_3$ Ber.: C 59,8 H 7,22 N 13,06 Amino-N 4,35
(321,4) Gef.: C 60,3 H 7,01 N 12,87 Amino-N 4,28.

Halle (Saale), Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 25. Mai 1955.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. E. Leibnitz, Leipzig O 5, Permoserstraße 15;
für den Anzeigentell: VEB Georg Thieme, Anzeigenabteilung, Leipzig C 1, Hainstr. 17-19, Aufg. C,
Ruf 21981. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1; Verlag: Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1,
Salomonstraße 18 B; Fernruf 63105 und 63781. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 285/1267
des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik
Printed in Germany Druck: Paul Dünhaupt, Köthen (IV/5/1) L 149/55