

## Über Peptide der p-Aminobenzoesäure

VON WOLFGANG LANGENBECK UND DIETER WEISBROD

### Inhaltsübersicht

Die Synthese von einfachen Peptiden sowie von aktivierten Tripeptidestern der p-Aminobenzoesäure wird beschrieben. Die Peptidverknüpfung erfolgte nach der gemischten Anhydrid- und der Carbodiimidmethode, die Abspaltung des als Aminoschutzgruppe verwendeten Carbobenzoxy-Restes durch HBr in Eisessig.

Seit der Strukturaufklärung der Folsäure<sup>1)</sup> haben Peptide der p-Aminobenzoesäure an Interesse gewonnen. Im allgemeinen wurden sie bisher nach der FISCHERSchen Säurechloridmethode dargestellt<sup>2)</sup>, wobei bei Peptiden mit N-terminaler p-Aminobenzoesäure von p-Nitrobenzoylchlorid ausgegangen wurde<sup>3)4)</sup>. Versuche zur Darstellung von Glycinpeptiden der p-Aminobenzoesäure unter Verwendung der Phthalyl- und Formylschutzgruppe nach der Chlorid-, Azid- und Anhydridmethode verliefen nur bis zur Di-peptidstufe erfolgreich<sup>5)</sup>.

Wie wir nunmehr fanden, lassen sich auch höhere Peptide der p-Aminobenzoesäure nach der gemischten Anhydridmethode darstellen, wenn man sich des Carbobenzoxy-Restes als Aminoschutzgruppe bedient. Es erwies sich jedoch als zweckmäßig, an Stelle von Estern der Aminosäuren deren Natriumsalze in die Synthese einzusetzen, da bei der alkalischen Esterseifung eine Spaltung der Amidbindung beobachtet wurde. So wurde N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoesäure über das gemischte Anhydrid mit Chlorameisenester aus Cbo-glycin und dem Natriumsalz der p-Aminobenzoesäure gewonnen. Die weitere Kondensation des N-Cbo-dipeptids mit Natriumglycinat führte zu N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoyl-glycin. Analog wurden N-Cbo-p-aminobenzoyl- $\epsilon$ -aminocaproensäure, N-Cbo- $\epsilon$ -aminocaproyl-p-aminobenzoe-

1) B. L. HUTCHINGS, R. B. ANGLIER u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **70**, 14 (1948).

2) C. TROPP, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1431 (1928).

3) H. BREDERECK u. H. SCHUH, Ber. dtsh. chem. Ges. **81**, 215 (1948).

4) B. L. HUTCHINGS, R. B. ANGLIER u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **70**, 1096 (1948); **71**, 2304, 2308 (1949).

5) F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS, D. A. A. KIDD u. G. R. SMITH, J. chem. Soc. (London) **1954**, 1039.

säure und N-Cbo-11-aminoundecanoyl-p-aminobenzoesäure synthetisiert. Zur Gewinnung von aktivierten Tripeptidesterderivaten, die für die Fortsetzung der Peptidsynthese am Carboxylende sowie für Cyclisierungsversuche vorgesehen sind, gingen wir von N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoesäure aus. Die Kupplung mit Glycin-p-nitrophenylester sowie mit Glycinselenophenylester<sup>6)</sup> wurde nach der gemischten Anhydridmethode oder günstiger mittels Carbodiimid vorgenommen. Die Abspaltung des Cbo-Restes aus den Di- und Tripeptidderivaten erfolgte in allen Fällen durch Einwirkung von Bromwasserstoff in Eisessig.

### Experimenteller Teil

Alle eingesetzten organischen Lösungsmittel müssen wasserfrei sein.

#### 1. N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoesäuremethylester

a) 34,8 g ( $\frac{1}{6}$  Mol) N-Cbo-glycin und 22,9 ml Triäthylamin werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei  $-10^{\circ}\text{C}$  in 15 Minuten 21,7 ml Chlorameisensäureisobutylester, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und noch 20 Minuten gerührt. Nach Versetzen mit 25,2 g p-Aminobenzoesäuremethylester, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, wird ohne Kühlung 4 Stunden gerührt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit 2 n HCl, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, der Essigester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 14 g = 24,6% d. Th., F. 184–185°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  (342) ber.: C 63,1; H 5,2; N 8,2; O 23,6;  
gef.: C 63,2; H 5,3; N 8,2; O 23,2.

b) 15 g (1/10 Mol) p-Aminobenzoesäuremethylester werden in 150 ml Pyridin gelöst und eine Lösung von N-Cbo-glycyl-chlorid in Äther in 20 Minuten zugetropft, danach noch 30 Minuten gerührt. Man filtriert und arbeitet wie bei 1a) auf. Ausbeute 5,5 g = 16,1%, F. 184–185°.

gef.: C 62,9; H 5,4; N 8,5; O 23,1.

#### 2. N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoesäure (I)

10,5 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) N-Cbo-glycin und 7 ml Triäthylamin (oder 4 ml Pyridin) werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei  $-10^{\circ}\text{C}$  6,6 ml Chlorameisensäureisobutylester, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, innerhalb von 10 Minuten zugetropft und noch 50 Minuten gerührt. Nun werden 7 g p-Aminobenzoesäure, gelöst in 50 ml 1 n NaOH, zugegeben, die Kühlung entfernt und 3 Stunden bei  $20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Aufarbeitung: mit 2 n HCl wird schwach angesäuert und das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen. Aus Methanol/Wasser (7:3) umkristallisiert. Ausbeute 8 g = 49%, F. 231–232°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  (328) ber.: C 62,2; H 4,88; N 8,54; O 24,4;  
gef.: C 62,0; H 4,70; N 8,8; O 24,5.

#### 3. Glycyl-p-aminobenzoesäure-hydrobromid

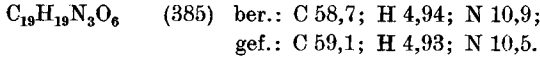
6,6 g (1/50 Mol) I werden mit 25 ml 36proz. HBr/Eisessiglösung versetzt und 3 Stunden bei  $20^{\circ}\text{C}$  stehengelassen. Danach werden 200 ml Äther zugegeben und die Reaktions-

<sup>6)</sup> H. D. JAKUBKE, Z. Chem. **3**, 65 (1963).

mischung über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Das zunächst hygroskopische Produkt ist nach Lösen in 100 ml Methanol und Fällen mit 300 ml Äther feinkristallin und völlig trocken. Ausbeute 4,5 g = 82%, F. 285–287° (Zers.).

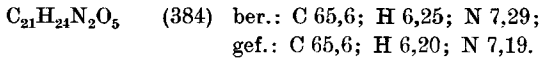
#### 4. N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoyl-glycin

Aus 3,3 g (1/100 Mol) I, 1,4 ml Triäthylamin, 1,31 ml Chlorameisensäureisobutylester und 0,75 g Glycin, gelöst in 10 ml 1 n NaOH, wie unter 2. Aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 3 g = 78%, F. 218–220° (Zers.).



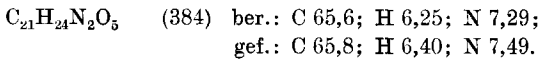
#### 5. N-Cbo-p-aminobenzoyl- $\epsilon$ -aminocaprinsäure

Aus 5,4 g (1/50 Mol) N-Cbo-p-aminobenzoesäure, 2,8 ml Triäthylamin (das Triäthylammoniumsalz fällt teilweise wieder aus), 2,61 ml Chlorameisensäureisobutylester und 2,62 g  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure, gelöst in 20 ml 1 n NaOH, wie unter 2. Das Reaktionsprodukt wird gut mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 6 g = 78,2%, F. 160°.



#### 6. N-Cbo- $\epsilon$ -aminocaproyl-p-aminobenzoesäure (II)

Aus 26,5 g (1/10 Mol) N-Cbo- $\epsilon$ -aminocaprinsäure, 8,1 ml Pyridin, 13,5 ml Chlorameisensäureisobutylester und 13,8 g p-Aminobenzoesäure, gelöst in 100 ml 1 n NaOH, wie unter 2. Aus Methanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. Ausbeute 23,5 g = 61,2%, F. 188°.

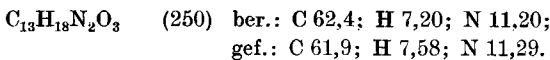


#### 7. $\epsilon$ -Aminocaproyl-p-aminobenzoesäure-hydrobromid (III)

3,8 g (1/100 Mol) II werden 30 Minuten mit 20 ml HBr/Eisessiglösung bei 20°C aufbewahrt. Aufarbeitung wie unter 3. Ausbeute 3,1 g = 94%, F. 265° (Zers.).

#### 8. $\epsilon$ -Aminocaproyl-p-aminobenzoesäure

1,8 g III werden in der Wärme in 40 ml Wasser gelöst und mit 0,44 ml Pyridin versetzt. Das freie Dipeptid ist in der Kälte in Wasser schwer löslich. Ausbeute 1,2 g = 88,5%, F. 271° (Zers.).



Die Umsetzungen 7. und 8. können nacheinander, ohne Isolierung des Peptid-hydrobromides erfolgen.

#### 9. N-Cbo-11-aminoundecanoyl-p-aminobenzoesäure

Aus 16,8 g (1/20 Mol) N-Cbo-11-aminoundecansäure, 4,1 ml Pyridin, 6,8 ml Chlorameisensäureisobutylester und 6,9 g p-Aminobenzoesäure, gelöst in 50 ml 1 n NaOH, wie unter 2. Das Rohprodukt wird zweimal mit je 150 ml Methanol ausgekocht. Ausbeute 12 g = 53%, F. 196°.

$C_{26}H_{34}N_2O_5$  (454) ber.: C 68,7; H 7,49; N 6,17;  
gef.: C 69,2; H 7,89; N 6,26.

### 10. N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoyl-glycin-p-nitrophenylester (IV)

a) Aus 3,3 g (1/100 Mol) I, 1,4 ml Triäthylamin und 1,31 ml Chlorameisensäureisobutylester wird zunächst wie unter 2. das gemischte Anhydrid hergestellt. Nun werden 1,4 ml Triäthylamin und sogleich darauf 2,8 g Glycin-p-nitrophenylester-hydrobromid, gelöst in 20 ml Dimethylformamid, zugegeben, die Kühlung entfernt und 3 Stunden bei 20°C gerührt. Nach Destillation der Lösungsmittel im Vakuum hinterbleibt ein Öl, das beim Verreiben mit 2 n HCl fest wird. Nach Digerieren und Waschen mit 2 n HCl, Bicarbonatlösung und Wasser kristallisiert man aus Methanol um. Ausbeute 1,5 g = 30%, F. 211° (Zers.).

$C_{23}H_{22}N_4O_8$  (506) ber.: C 59,3; H 4,34; N 11,06;  
gef.: C 59,5; H 4,28; N 11,21.

b) 3,3 g (1/100 Mol) I und 2,8 g Glycin-p-nitrophenylester-hydrobromid werden in 30 ml Tetrahydrofuran/10 ml Dimethylformamid gelöst, zur Bindung des Bromwasserstoffs 0,81 ml Pyridin zugegeben und mit 2,2 g (0,011 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 24 Stunden Stehen bei 20°C saugt man vom abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff (Ausbeute 2,2 g = 98%) ab und arbeitet wie unter a) auf. Ausbeute 1,75 g = 34,6%, F. 211° (Zers.).

gef.: C 59,45; H 4,42; N 11,19.

### 11. Glycyl-p-aminobenzoyl-glycin-p-nitrophenylester-hydrobromid

2,53 g (1/200 Mol) IV, scharf getrocknet und fein pulverisiert, werden mit 15 ml HBr/Eisessiglösung versetzt und 3 Stunden auf 40°C erwärmt. Aufarbeitung wie unter 3. Ausbeute 1,6 g = 70,8%, F. 185° (Zers.).

### 12. N-Cbo-glycyl-p-aminobenzoyl-glycinselenophenylester (V)

6,6 g (1/50 Mol) I und 5,9 g Glycinselenophenylester-hydrobromid werden in 60 ml Tetrahydrofuran/20 ml Dimethylformamid/1,61 ml Pyridin gelöst, mit 4,2 g Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml Tetrahydrofuran versetzt und 50 Stunden bei 20°C stehengelassen. Aufarbeitung wie unter 10. (Ausbeute an Dicyclohexylharnstoff 3,5 g = 84%). Ausbeute 5 g = 51,4%, F. 174° (Zers.).

$C_{25}H_{23}N_3O_5Se$  (524) ber.: C 57,25; H 4,38; N 8,15;  
gef.: C 57,38; H 4,50; N 7,86.

### 13. Glycyl-p-aminobenzoyl-glycinselenophenylester-hydrobromid

4 g V werden mit 30 ml HBr/Eisessiglösung versetzt, 15 Minuten bei 20°C und 2 Stunden bei 40°C aufbewahrt. Aufarbeitung wie unter 3. Ausbeute 1,1 g = 31%. F. 250–255° (Zers.).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 10. April 1964.