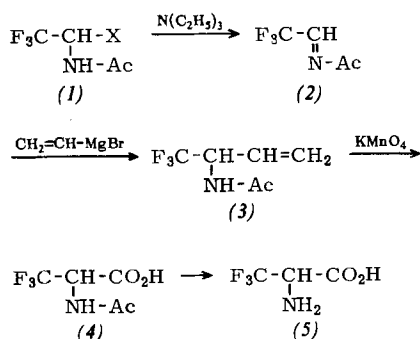


Synthese von 3,3,3-Trifluoralanin und 3,3,3-Trifluoralanylpeptiden [1]

Von Prof. Dr. F. Weygand, Doz. Dr. W. Steglich, Dipl.-Chem. W. Oettmeier, Dipl.-Chem. A. Maierhofer und Dipl.-Chem. R. S. Loy

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

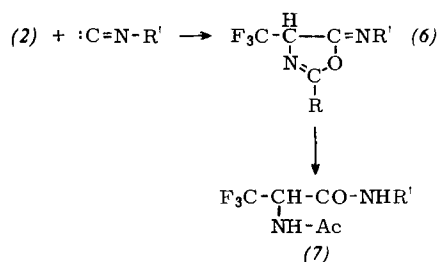
Aus N-Acyl-1-äthansulfonyl-2,2,2-trifluoräthylaminen (1), X: $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ [2] oder N-Acyl-1-halogen-2,2,2-trifluoräthylaminen (1), X: Cl, Br [1] lassen sich die N-Acyl-trifluoracetaldimine (2) [1] und daraus mit Vinylmagnesiumbromid die N-Acyl-1-trifluormethylprop-2-enylamine (3) darstellen. Deren Oxidation mit Kaliumpermanganat in Aceton/Wasser (1:3 v/v) unter Zusatz von wenig 3 N H_2SO_4 liefert N-Acyl-3,3,3-trifluoralanine (4) in hohen Ausbeuten (Ac: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$, Ausb. 92 %, Fp = 152 °C [2]; Ac: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$, Ausb. 75 %, Fp = 112 °C).



Die N-Benzoylverbindung (4) ergibt beim Erhitzen mit konz. Salzsäure 3,3,3-Trifluoralanin-hydrochlorid, das in Chloroform durch Zusatz von Triäthylamin gelöst und mit Eisessig in das freie Trifluoralanin (5) (Ausb. 75 %; subl. oberhalb 210 °C) übergeführt wurde. Die Verbindung (5) hat deutlich saure Eigenschaften ($\text{pK}_1^* = 2,32$; $\text{pK}_2^* = 5,61$ [3]), liefert im Gegensatz zu unsubstituierten α -Monoamino-monocarbonsäuren ein kristallines Dicyclohexylammoniumsalz (Fp = 152 °C) und geht bei der Behandlung mit ätherischem Diazomethan in Lösung.

N-Benzoxycarbonyl-3,3,3-trifluoralanin kann in normaler Weise zur Herstellung von N-Benzoxycarbonyl-trifluoralanyl-peptidestern eingesetzt werden (z. B. Cbo-3,3,3-Trifluoralanyl-L-phenylalanin-methylester, Fp = 158 °C, Ausb. 74 %, mit Methyl-äthynyl-diäthylamin als Kondensationsmittel [4]). Nach dem beschriebenen Verfahren können allgemein α -Aminosäuren hergestellt werden, die eine perfluoralkylierte Seitenkette tragen. Auch N-Benzoyl-3,3,3-trichloralanin wurde analog gewonnen (Fp = 163 °C).

Eine weitere verallgemeinerungsfähige Synthese von Derivaten des 3,3,3-Trifluoralanins ist die Umsetzung von (2) mit Isonitrilen. Die primär entstehenden Addukte (6) [5], die nicht isoliert werden, gehen beim Behandeln mit verd. Säuren in N-Acyl-3,3,3-trifluoralanin-amide (7) über (z. B. N-Benzoxycarbonyl-3,3,3-trifluoralanin-cyclohexylamid, Ausb. 80 %, identisch mit der aus N-Benzoxycarbonyl-3,3,3-trifluoralanin hergestellten Verbindung).



Auf diese Weise lassen sich direkt Trifluoralanyl-Peptide gewinnen, wenn die aus N-Formylaminosäureestern leicht zugänglichen Isonitrile [6] eingesetzt werden. N-Benzoxycarbonyl-3,3,3-trifluoralanyl-L-leucin-methylester (Fp = 165 °C) wurde mit 64 % Ausbeute erhalten. Durch Überführung in den N-Trifluoracetylpeptid-methylester und gaschromatographische Diastereoisomeren-Trennung [7] ließ sich zeigen, daß bei der Synthese eine asymmetrische Induktion stattfindet (72:28).

Eine Erweiterung dieser Umsetzungen bringt die Verwendung von N-(N-Benzoxycarbonyl-aminoacyl)-1-chlor-2,2,2-trifluoräthylaminen (1), X: Cl; Ac: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$, die aus N-Benzoxycarbonyl-aminosäureamiden durch Umsetzung mit Trifluoracetaldehyd und anschließende Behandlung mit PCl_5 zugänglich sind. Auf diese Weise erhält man N-Benzoxycarbonyl-tripeptidester mit mittelständigem Trifluoralanin, z. B. N-Benzoxycarbonyl-glycyl-3,3,3-trifluoralanyl-L-leucin-methylester (ölig), dessen Sequenz nach der Überführung in die N-Trifluoracetyl-Verbindung massenspektrometrisch [8] bestätigt wurde.

Eingegangen am 25. April 1966 [Z 228]

[1] IV. Mitteilung über N-Acyl-trihalogenacetalimine als reaktionsfähige Zwischenstufen bei Eliminierungs-Additionsreaktionen. — III. Mitteilung: F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber., im Druck. — Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe, Herrn Dr. O. Scherer, Farbwerke Hoechst A.-G., für die Überlassung von Trifluoracetaldehyd und Herrn Dr. A. Prox für die Aufnahme von Massenspektren.

[2] F. Weygand u. W. Steglich, Chem. Ber. 98, 487 (1965).

[3] Nach E. J. Cohn u. J. T. Edsall: Proteins, Amino Acids and Peptides. Reinhold, New York 1943, S. 83, hat Alanin $\text{pK}_1^* = 2,34$ und $\text{pK}_2^* = 9,69$ bei 25 °C.

[4] R. Buyle u. H. G. Viehe, Angew. Chem. 76, 572 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 582 (1964).

[5] Die Bildung von Oxazolin-Derivaten aus N-Benzoyl-hexafluoracetamin und Isonitrilen wurde von N. P. Gambarjan et al. beschrieben: Habilitationsschrift, Moskau 1965. — Zur Hydrolyse siehe E. M. Rochlin, Vortrag beim 3. Internat. Fluorsymposium, München 1965.

[6] I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer u. K. Offermann, Chem. Ber. 94, 2814 (1961); F. Sakiyama u. B. Witkop, J. org. Chemistry 30, 1905 (1965).

[7] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer u. W. König, Angew. Chem. 75, 282 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 183 (1963).

[8] F. Weygand, A. Prox, H. H. Fessel u. K. K. Sun, Z. Naturforsch. 20b, 1169 (1965).

Oligonucleotid-Synthese an einem löslichen Polymeren als Träger

Von Prof. Dr. F. Cramer, Dipl.-Chem. R. Helbig, Dr. H. Hettler, Dr. K. H. Scheit und Dipl.-Chem. H. Seliger

Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Chemische Abteilung, Göttingen

Die schrittweise Synthese von Oligonucleotiden erfordert nach jedem Schritt langwierige und verlustreiche Aufarbeitungen durch Säulentrennungen im wässrigen Medium.

Wir haben versucht, in Anlehnung an die Methode von Merrifield [1] Oligonucleotide an einem polymeren Träger aufzubauen [2], wobei sich die Verwendung eines in Pyridin löslichen Polystyrolderivates [3] als zweckmäßig erwies. Um eine für alle vier Nucleoside brauchbare Anheftung am Polymeren zu erreichen, verwendeten wir ein Polystyrol mit dem p-Methoxyphenyl-phenylmethylchlorid-Rest als funktioneller Gruppe. Polystyrol (1) (Mol.-Gew. 170 000) wurde mit Benzoylchlorid/ AlCl_3 zum polymeren Keton (2) und dieses mit p-Methoxyphenyl-magnesiumbromid umgesetzt. Mit Acetylchlorid wurde das tert.-Carbinol (3) in das Chlorid (4) übergeführt.

Etwa 20 % der im Polystyrol enthaltenen Phenylreste ließen sich so in funktionelle Gruppen umwandeln. Das Polymere (4)