

säuren, Glucose und anderen dient offenbar überwiegend ein Symporter-Mechanismus (Mitchell).

In unseren Laboratorien wird über die Krampfanfälligkeit des Zentralnervensystems gearbeitet. Im Gehirn experimentell epileptischer Tiere (Kopeloff-Methode) konnten wir von der Anfallsentwicklung abhängige Veränderungen des K- und Na-Gehalts beobachten, die in engem Zusammenhang mit den oben erläuterten Phänomenen gedeutet werden müssen.

[GDCh-Ortsverband Bielefeld,  
am 1. Juni 1970]

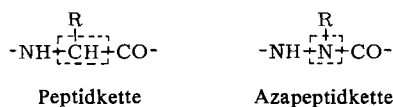
[VB 250]

[\*] Dr. E. Riedel  
Zentralinstitut für Biochemie und Biophysik der  
Freien Universität Berlin und  
Gesellschaft für Epilepsieforschung,  
Biochemische Laboratorien  
4813 Bethel, Maraweg 7b

## Azapeptide, eine Klasse neuartiger Peptidanaloga

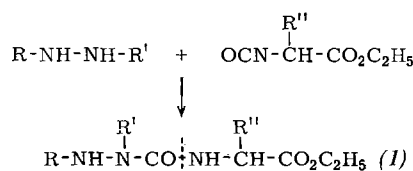
Von Joachim Gante [\*]

Bei dem neuartigen Peptidanaloga-System der „Azapeptide“ sind einzelne  $\alpha$ -CH-Gruppen von Aminosäureresten der Peptidkette durch ein N-Atom ersetzt:

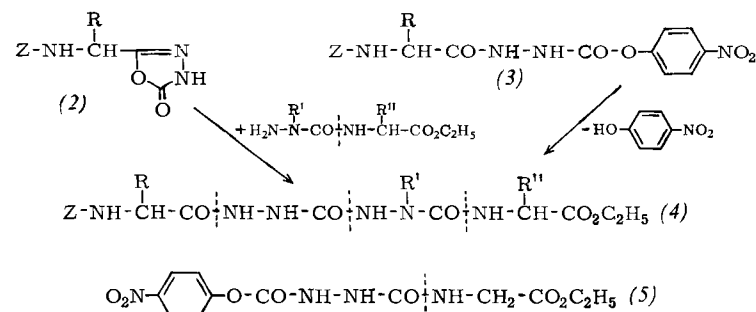


Die Seitenketten R bleiben unverändert.

Wir konnten mehrere Synthesewege ausarbeiten<sup>[1]</sup>. So werden Hydrazinhydrat, Alkyl- und Acyl-hydrazine an  $\alpha$ -Isocyanato-fettsäure-äthylester zu „alternierenden“ Produkten (1) (Azaaminosäure- und Aminosäurerest abwechselnd) addiert.



R = H, Benzyloxycarbonyl (Z), Tosyl (Tos)  
R' = R'' = H, Alkyl

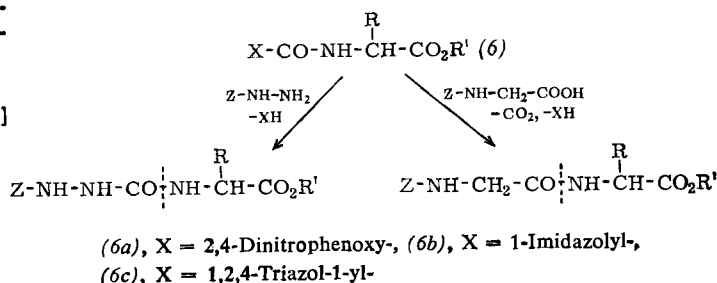


Durch abwechselnde Umsetzung N-geschützter Azapeptidester mit Hydrazinen und Isocyanato-fettsäureestern können langkettige Peptidanaloga dargestellt werden.

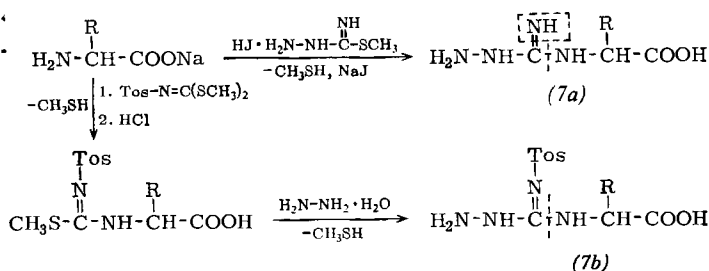
2-(Benzyloxycarbonyl-aminoalkyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one (2) sowie „aktivierte“ Benzyloxycarbonyl-aminoacyl-azaglycyl-p-nitrophenylester (3) setzen sich mit an der Aminogruppe ungeschützten Azadipeptiden zu höheren Peptidanaloga (4) mit direkt verknüpften Azaaminosäureresten um.

Das an der Aminogruppe aktivierte Azapeptid (5) reagiert entsprechend unter Kettenverlängerung am Aminoende.

Die N-aktivierten Aminosäureester (6a)<sup>[2]</sup>, (6b)<sup>[3]</sup> und (6c)<sup>[4]</sup> gestatten sowohl Azapeptid- als auch Peptidsynthesen unter Kettenverlängerung am Aminoende.



Reaktion von Aminosäure-Natriumsalzen mit S-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrogenjodid führt zu ungeschützten „Azaimidopeptiden“ (7a), einer Azapeptidklasse mit erweitertem Analogieprinzip, in denen zusätzlich der Carbonylsauerstoff eines Azaaminosäurerestes durch NR ersetzt ist<sup>[5]</sup>.



Durch Umsetzung von Aminosäure-Natriumsalzen mit Tosylimino-dithiokohlensäure-dimethylester und Reaktion der (isolierbaren) Zwischenprodukte mit Hydrazinhydrat entstehen Azaimidopeptide (7b) mit tosyl-geschützter Iminogruppe<sup>[5]</sup>.

Die Eigenschaften der neuen Peptidanaloga sind denen der Peptide sehr ähnlich. Die beim Aufbau von Peptiden üblichen Reaktionen — z. B. Abspaltung der N-Schutzgruppen, Verseifung der Ester, Verknüpfung von zwei kleineren Bruchstücken zu einem größeren Molekül nach bekannten Methoden — lassen sich auf die Azapeptide übertragen.

[GDCh-Ortsverband Harz, am 14. Juli 1970 in Clausthal-Zellerfeld]

[VB 249]

[\*] Priv.-Doz. Dr. J. Gante  
Forschungslaboratorium der Firma E. Merck  
61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

[1] J. Gante, Fortschr. chem. Forsch. 6, 358 (1966).

[2] J. Gante, Chem. Ber. 99, 1576 (1966).

[3] J. Gante, Chem. Ber. 99, 2521 (1966).

[4] J. Gante, Angew. Chem. 78, 602 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 593 (1966).

[5] J. Gante, Chem. Ber. 101, 1195 (1968).