

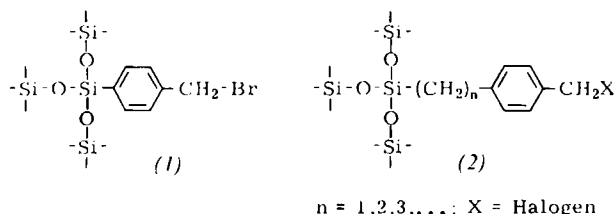
fluoressigsäure bei Raumtemperatur in die Lactone (7) bzw. (7a) übergehen. Alkylierung von (7a) und (7) mit Äthyljodid in Dimethylformamid erzeugt Desoxycamptothecin (8a) bzw. die entsprechende Chlorverbindung (8), die beide durch Begasen einer Dimethylformamid-Lösung mit Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)-chlorid in hoher Ausbeute in Camptothecin (1a) bzw. sein 7-Chlorderivat (1) überführt werden. Der Naturstoff erwies sich als identisch mit einer von Prof. Wall freundlicherweise zur Verfügung gestellten Probe; alle anderen Substanzen sind durch Elementaranalysen, Massenspektren und NMR-Spektren belegt.

Eingegangen am 9. November 1971 [Z 565]

Festphasen-Peptidsynthese an einer anorganischen Matrix mit organischen Gruppen an der Oberfläche^[*]

Von Wolfgang Parr und Karel Grohmann^[*]

Kürzlich konnten wir zeigen^[1], daß sich eine anorganische Matrix (1) mit organischen Gruppen an der Oberfläche für die Festphasen-Peptidsynthese nach Merrifield^[2] eignet. Die Synthese des Modellpeptids Pro-Gly-Phe-Ala verlief zufriedenstellend, jedoch machte die Abspaltung des Peptids Schwierigkeiten.

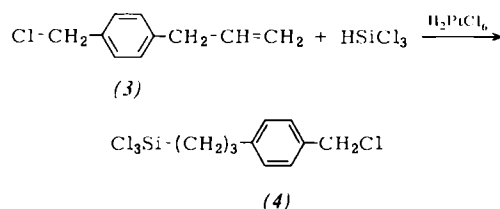


Diese Nachteile können vermieden werden, wenn man wie in (2) eine kurze aliphatische Kette zwischen das dreidimensionale Silicatnetz und die aktive Benzylgruppe einschleibt.

Wir haben jetzt eine Matrix der Struktur (2) synthetisiert, bei der $n=3$ und $X=\text{Cl}$ ist. Dazu wird das Siliciumtrichlorid-Derivat (4) benötigt, welches wir erstmals wie folgt erhielten:

1,4-Dibrombenzol wird durch Wurtz-Synthese mit Allylbromid und Magnesium in 1-Allyl-4-brombenzol überführt^[3], das sich über die Grignard-Verbindung mit Formaldehyd in 1-Allyl-4-hydroxymethylbenzol umwandeln läßt. Mit Chlorwasserstoff in Gegenwart von wasserfreiem Na_2SO_4 (6 Std. Raumtemperatur) entsteht 1-Allyl-4-chlormethylbenzol (3) (NMR: $\delta=7.08(\text{q}), 5.85(\text{m}), 5.06(\text{m}), 4.83(\text{m}), 4.42(\text{s}), 3.28(\text{ppm}(\text{d}))$). (3) reagiert mit Trichlorsilan in Gegenwart von Chlorplatinsäure^[4] als Katalysator in 50-proz. Ausbeute zu Trichlor-[3-(4-chlormethylphenyl)propyl]silan (4). Laut NMR-Daten wird nur ein Isomeres gebildet (NMR: $\delta=7.15(\text{q}), 4.45(\text{s}), 2.62(\text{t}), 1.83(\text{m}), 1.30(\text{ppm}(\text{m}))$).

Verbindung (4) wird mit den Hydroxygruppen der Glasoberfläche umgesetzt. Nach Hydrolyse überschüssiger



Si—Cl-Bindungen wird die Schicht im Vakuum bei 100°C zu (2), $n=3$, $X=\text{Cl}$ polymerisiert.

Zur Probe synthetisierten wir das Dodekapeptid $\text{H}-(\text{Phe-Ala})_6-\text{OH}$ ^[6], an dem die wegen der unvollständigen Kupplung auftretenden Fehlsequenzen untersucht werden sollten. Dazu wurden 8.9 g Träger (2) (0.67 mmol Cl) mit Boc-Ala in Dioxan in Gegenwart von Triäthylamin verestert. Insgesamt waren 0.24 mmol Ala am Träger gebunden. Die Synthese wird dann wie üblich ausgeführt^[6]. Mit HBr in Trifluoressigsäure lassen sich von 7 g Träger 240 mg ($\approx 90\%$) Peptid HBr abspalten. Ninhydrin-Tests und Totalhydrolyse des Trägers mit 6 N HCl zeigen, daß die Abspaltung des Peptids praktisch quantitativ war. Die Aminosäureanalyse ergibt Ala:Phe = 1.01:1.00.

Nach partieller Hydrolyse mit 12 N HCl (37°C, 72 Std.) wird das Hydrolysat mit Isopropanol verestert und trifluoracetyliert. Gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen zeigen kein Dipeptid des Typs Ala-Ala oder Phe-Phe, d.h. keine Fehlsequenzen. Ergebnisse dieser Art sind jedoch nur halbquantitativ, da die partielle Hydrolyse nicht nur Dipeptide und freie Aminosäuren ergibt, sondern auch längere Bruchstücke, die gaschromatographisch nicht erfaßt werden.

Arbeitsvorschrift:

37 g (0.27 mol) HSiCl_3 und 0.3 ml einer 0.1 M Lösung von H_2PtCl_6 in Isopropanol werden mit 2 ml (3) versetzt und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Danach werden 38 ml (3) zugetropft, so daß die Mischung ohne Heizung weiterkocht. Nach Rückflußerhitzen (3 Std.) wird überschüssiges Trichlorsilan im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert; Ausbeute: 36 g (4) (44%), $K_p=130^\circ\text{C}/0.1\text{ Torr}$. 2.5 g (4) werden in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst, auf 10 g poröses Glas (Porasil E, Waters Ass.) gegeben und 24 Std. geschüttelt. Nach Abfiltrieren und Auswaschen des nicht umgesetzten Silans (4) mit Benzol werden die überschüssigen Si—Cl-Bindungen mit Wasser/Äthanol (50:50) hydrolysiert. Es wird mit Äthanol und Benzol gewaschen, im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet und schließlich im Hochvakuum bei 110°C 24 Std. polymerisiert. Nach dem Auswaschen mit Benzol und Tetrahydrofuran wurde die Kapazität des Festkörpers nach Volhard zu 0.07 mmol Cl/g Träger bestimmt^[5]. Der Chlorgehalt variiert je nach Herstellungsbedingungen von 0.03 bis 0.08 mmol/g.

Eingegangen am 9. November 1971 [Z 568]

[*] Prof. Dr. W. Parr und cand. chem. K. Grohmann
Chemistry Department, University of Houston,
Houston, Texas 77004 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Robert A. Welch Foundation, Houston, und der National Science Foundation unterstützt.

[1] W. Parr u. K. Grohmann, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2633.

[2] R. B. Merrifield, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2149 (1963); 86, 221 (1969); *Advan. Enzymol.* 32, 221 (1969).

[3] Belg. Pat. 660565 (1965), National Research Development Corp.

[4] A. D. Petrov, E. A. Chernyshev, M. E. Dolgaya, Yu. P. Egorov u. L. A. Leites, *Zh. Obshch. Khim.* 30, 376 (1960).

[5] Hydrolyse mit Pyridin/Wasser (90:10) in einer Ampulle (100°C, 2 Std.), anschließend Titration.

[6] E. Bayer, H. Eckstein, K. Hägele, W. König, W. Brünig, H. Hagenmaier u. W. Parr, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 1735 (1970).