

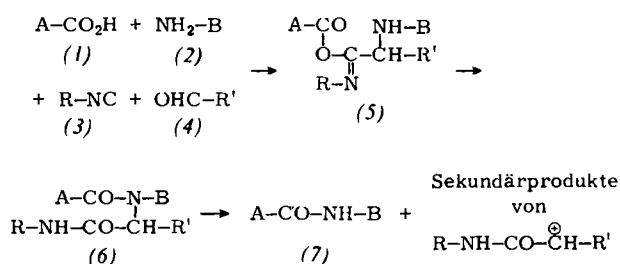
Modellversuche zur Verknüpfung von Peptid-Fragmenten unter Vermeidung racemisierungsanfälliger aktivierter Peptid-Derivate

Von *Hasso von Zychlinski, Ivar Ugi und Dieter Marquarding*^[*]

Die Fragment-Strategie gehört zu den brauchbarsten Konzeptionen der Synthese von langkettigen Peptiden und Proteinen^[1]. Dabei werden zunächst Peptid-Fragmente mit zwei oder mehr Aminosäure-Einheiten schrittweise aufgebaut und schließlich acylierend verknüpft. Da diese Reaktion die Aktivierung der C-terminalen Aminosäure-Einheit eines Peptid-Fragments erfordert, besteht wegen der möglichen Azlacton-Bildung in der Regel erhöhte Racemisierungsgefahr. Selbst die Azid-Methode arbeitet nicht immer racemisierungsfrei^[2, 3]. Ob *Kemps* Reagens^[4] oder die Kombination von Dicyclohexylcarbodiimid und *N*-Hydroxysuccinimid^[5] generell die racemisierungsfreie Fragment-Verknüpfung ermöglichen, kann noch nicht beurteilt werden.

Sämtliche auf der konventionellen Konzeption beruhenden Verknüpfungsreaktionen entsprechen kinetisch der zweiten Ordnung, während die konkurrierenden Racemisierungsprozesse erster oder pseudo-erster Ordnung sind. Es ist also keineswegs gewährleistet, daß eine Methode, die bei kleinen Peptiden und relativ hoher Konzentration der Reaktionsteilnehmer zu vernachlässigbarer Racemisierung führt, bei größeren Fragmenten ebenso vorteilhaft ist.

Bei der Vierkomponenten-Kondensation^[6] von je einem N-terminal (1) und einem C-terminal geschützten Peptid-Fragment (2) mit einem Isocyanid (3) und einem Aldehyd (4) werden dagegen racemisierungsanfällige aktivierte Peptid-Derivate herkömmlicher Art vermieden; der Verknüpfungsschritt ist eine Reaktion erster Ordnung. Lediglich das α -Addukt



(5) könnte racemisieren, doch lagert es sich rasch und spontan nach einem cyclischen Mechanismus erster Ordnung in das stabile Produkt (6) um^[6].

Entscheidend für die Brauchbarkeit einer derartigen Reaktionsfolge als Methode der Fragment-Verknüpfung ist allerdings, daß der Abspaltungsschritt (6) \rightarrow (7) ohne Zersetzung oder Racemisierung des Endprodukts (7) gelingt. Dies ist nur möglich, wenn Aldehyde (4) mit abspaltungsförderndem Rest R' eingesetzt werden¹⁷.

Wir fanden bei Modell-Versuchen mit Phenylelessigsäure (1a), Benzylamin (2a), tert.-Butylisocyanid (3a) und den Aldehyden (4a)-(4d), daß sich die Kondensationsprodukte (6), $A=B=C_6H_5CH_2$, $R=t-C_4H_9$, mit kalter Trifluoressigsäure in N-Benzyl-benzamid (7), $A=B=C_6H_5CH_2$, zerlegen ließen (Tabelle 1).

Weiterhin fanden wir, daß die Produkte vom Typ (6) bei Verwendung von Chloral nicht isolierbar sind [z.B. (6),

[*] Dipl.-Chem. H. v. Zychlinski, Prof. Dr. I. Ugi und Dr. D. Marquarding
Laboratorium für Organische Chemie der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

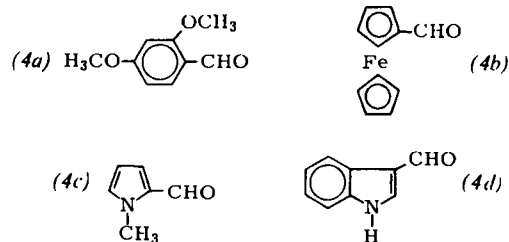
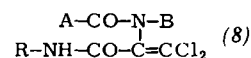


Tabelle 1. Ergebnisse der Modellversuche zur Vierkomponenten-Kondensation von (1a), (2a), (3a) und den Aldehyden (4a)–(4d) (Reaktionsbedingungen: Jeweils 20 mmol der Reaktionsteilnehmer in 30–50 ml Methanol, THF oder Dichlormethan bei 0–20 °C). Die Produkte (6), A = B = C₆H₅CH₂, R = t-C₄H₉, wurden mit kalter Trifluoressigsäure zu (7), A = B = C₆H₅CH₂, gespalten.

Aldehyd	Ausb. [%]	Fp [°C]	T [°C]	(6)→(7) t [h]	Ausb. [%]
(4a)	75	167-168	0 40	20 4	23 38
(4b)	77	175-176	0	20	49
(4c)	68	146-148	20 20	2 4	53 63
(4d)	62	216-219	20 20	4 18	63 70

$A = B = C_6H_5CH_2$, $R' = CCl_3$, $R = t-C_4H_9$], weil sie spontan unter Bildung von (7) (43–49 %), wohl über die Zwischenstufe (8), zerfallen.



Aus *o*-Nitrobenzaldehyd wird durch Vierkomponenten-Kondensation ein Produkt vom Typ (6), $A = B = C_6H_5CH_2$, $R = C_6H_{11}$, $R' = 2-NO_2-C_6H_4$ (72 %, $F_p = 213-215^\circ C$) erhalten, das sich photochemisch, analog den *o*-Nitrobenzylurethanen^[9], unter Bildung von (7), $A = B = C_6H_5CH_2$ (65%), spalten läßt.

Modell-Vierkomponenten-Kondensationen und -Abspaltungsversuche mit *N*-Acylaminosäuren und -peptiden (1) in Kombination mit C-terminal geschützten Aminosäure-Derivaten (2) sind im Gange, um festzustellen, ob und unter welchen Bedingungen diese Peptid-Verknüpfung racemisierungsfrei abläuft^[10].

Eingegangen am 3. Mai 1973 [Z 32]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] *Sammelreferat: E. Wünsch, Angew. Chem.* 83, 773 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 786 (1971).
- [2] *D. S. Kemp u. S. W. Wang, J. Amer. Chem. Soc.* 92, 1053, 4756 (1970); s. auch *D. S. Kemp u. J. Rebek, ibid.* 92, 5792 (1970).
- [3] *L. Kisfaludy u. D. Nyeki, Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 72, 75 (1972).
- [4] *D. S. Kemp u. S. W. Chien, J. Amer. Chem. Soc.* 89, 2743 (1967); s. auch *D. S. Kemp u. R. B. Woodward, Tetrahedron* 21, 3019 (1965).
- [5] *F. Weygand u. U. Ragnarsson, Z. Naturforsch.* 21b, 1141 (1966); *E. Wünsch, ibid.* 22b, 1269 (1967); s. auch *G. V. Anderson, J. E. Zimmermann u. F. M. Cullahan, J. Amer. Chem. Soc.* 85, 3039 (1963); 86, 1839 (1964); *K. Hofmann, ibid.* 87, 631 (1965).
- [6] *Sammelreferat: I. Ugi, Intra-Sci. Chem. Rep.* 5, 229 (1971); s. auch: *Isomiric Chemistry*, Academic Press, New York 1971, Kap. 8 und 9, und dort zit. Lit.
- [7] Die 2,4-Dimethoxybenzyl- und die 2,4,6-Trimethoxybenzyl-Gruppe lassen sich vom Amid-Stickstoff mit Trifluoressigsäure abspalten [8].
- [8] *F. Weygand, W. Steglich u. J. Bjarnason, Chem. Ber.* 101, 3642 (1968), und vorangehende Mitteilungen.