

Notizen

Notiz zur Synthese optisch aktiver α -Isocyancarbonsäure-Derivate für Peptidsynthesen mittels Vier-Komponenten-Kondensation (4 CC)

Reinhard Urban, Dieter Marquarding, Peter Seidel, Ivar Ugi* und Annette Weinelt

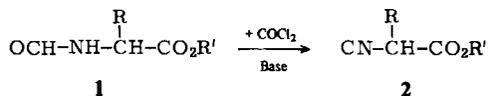
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München,
Arcisstr. 21, D-8000 München 2

Eingegangen am 4. August 1976

Bei der Synthese von Peptidfragmenten mittels stereoselektiver Vier-Komponenten-Kondensation (4 CC) setzt man geschützte Aminosäure- bzw. Peptidderivate mit freier Carboxylgruppe und α -Isocyancarbonsäure-Derivate mit Aldehyden und chiralen α -Ferrocenylalkylaminen um¹⁾.

Für die Darstellung der hierfür benötigten α -Isocyancarbonsäure-Derivate erscheint die Wasserabspaltung aus den entsprechenden *N*-Formylaminen mittels der Phosgen-Methode²⁾ besonders aussichtsreich.

Götz und Immer³⁾ beobachteten, daß die Synthese einiger optisch aktiver α -Isocyancarbonsäure-ester **2** aus **1** wegen der CH-Acidität von **2** oder einer seiner Vorstufen von erheblicher Racemisierung begleitet wird. Dieser Befund deckt sich mit unseren früheren Erfahrungen^{2b)}.



Eine erneute systematische Untersuchung ergab, daß der Racemisierungsgrad von α -Isocyancarbonsäure-estern, welche unter Standardbedingungen mittels der Phosgen-Methode dargestellt wurden, in starkem Maße konstitutionsabhängig ist (siehe Tab. 1).

Aus den in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnissen folgt, daß derartige Isonitrilkomponenten – außer **2a** und Isocyanessigsäureester – auf diesem Weg für den genannten Zweck nicht in ausreichender optischer Reinheit dargestellt werden können. Da zur Zeit auch keine andere Darstellungsmethode für solche Isonitrile bessere Ergebnisse erwarten läßt, haben wir untersucht, ob aus *N*-Formyldipeptid-estern die entsprechenden Isonitrile in ausreichender Isomerenreinheit darstellbar sind. Da eine Carbonamidgruppe α -ständige CH-Bindungen weniger als eine Carbonsäure-ester-Gruppe acidifiziert, ist zu erwarten, daß die *N*-terminale Aminosäure-Einheit von *N*-Formyldipeptid-estern bei der Wasserabspaltung zum Isonitril vergleichsweise weniger stark racemisiert wird. Die in Tab. 2 enthaltenen Daten bestätigen diese Annahme.

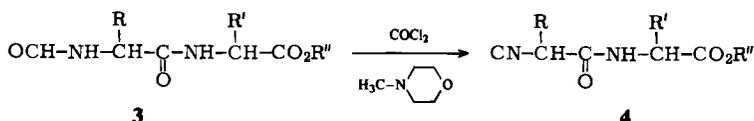
1) 1a) I. Ugi, Intra-Sci. Chem. Rep. 5, 229 (1971). – 1b) I. Ugi et al., in Peptides 1974, Herausg. Y. Wolman, Proceedings of the Thirteenth European Peptide Symposium, Kiryat Anavim, Israel, April 28 – May 3 (1974), S. 71, John Wiley, New York, Toronto, und Israel University Press, Jerusalem 1975.

2) 2a) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knüpfer und K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 472 (1965). – 2b) Isonitrile Chemistry, Herausg. I. Ugi, Academic Press, New York 1971.

3) A. Failli, V. Nelson, H. Immer und M. Götz, Can. J. Chem. 51, 2769 (1973).

Tab. 1. Die optische Reinheit von α -Isocyancarbonsäureestern **2**, welche aus den entsprechenden *N*-Formylaminen **1** mittels der Phosgen-Methode bei -30°C in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin dargestellt wurden

<i>N</i> -Formyl- α -aminosäure-methylester 1	Ausb. an 2 (%)	optische Reinheit von 2 (%)
CHO-L-Val-OCH ₃ (1a)	2a : 83.4	100
CHO-L-Phe-OCH ₃ (1b)	2b : 50.5	8.58
CHO-L-Leu-OCH ₃ (1c)	2c : 70.4	46.40
CHO-L-Ileu-OCH ₃ (1d)	2d : 68.7	91.15
CHO-L-Ala-OCH ₃ (1e)	2e : 65.0	26.47
CHO-L-Met-OCH ₃ (1f)	2f : 45.9	0



Tab. 2. Synthese von Isonitrilen aus *N*-Formyldipeptid-methylestern mit der Phosgen-Methode und der beobachtete Racemisierungsgrad der *N*-terminalen α -Aminosäure-Einheit

<i>N</i> -Formyldipeptid-methylester 3	Ausb. an 4 (%)	Racemisierungsgrad von 4 (%)
CHO-L-Phe-L-Phe-OCH ₃ (3a)	4a : 51.6	2.4
CHO-L-Phe-L-Val-OCH ₃ (3b)	4b : 41.7	1.0
CHO-L-Leu-L-Phe-OCH ₃ (3c)	4c : 60.0	1.0
CHO-L-Val-L-Val-OCH ₃ (3d)	4d : 50.2	1.0
CHO-L-Leu-L-Leu-OCH ₃ (3e)	4e : 66.0	1.0
CHO-L-Ala-L-Phe-OCH ₃ (3f)	4f : 32.0	1.2
CHO-L-Leu-L-Met-OCH ₃ (3g)	4g : 21.5	2.0

Die Racemisierung der *N*-terminalen Aminosäure-Einheit bei der Isonitrilsynthese aus *N*-Formyldipeptid-estern führt in den angegebenen Fällen zu Diastereomeren des gewünschten Produkts **4**. Die hier beschriebenen Isonitrile **4** lassen sich alle durch Umkristallisieren leicht reinigen und eignen sich vorzüglich für die stereoselektive Synthese von Peptid-Derivaten mit vier und mehr Aminosäure-Einheiten. Hierüber wird an anderer Stelle berichtet⁴⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung optisch aktiver Isonitrile aus N-Formylaminosäure-Derivaten: 0.1 mol eines *N*-Formyl- α -aminosäure- (**1**) bzw. *N*-Formyldipeptid-methylesters (**3**) wird in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst. Es wird auf -30°C abgekühlt und mit 0.35 mol *N*-Methylmorpholin versetzt. Nun werden 0.125 mol Phosgen innerhalb $\frac{1}{2}$ h unter Rühren einkondensiert, dann läßt man das Reaktionsgemisch bei ca. -30°C ausreagieren. Sobald mittels DC keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen ist (nach etwa 2 $\frac{1}{2}$ bis 3 h), läßt man die Temperatur auf -5°C ansteigen und gießt den Ansatz auf Eiswasser. Die organische Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Eiswasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man das Rohprodukt **2** bzw. **4** durch Destillation i. Vak. bzw. Kristallisation (s. Tab. 3 und 4).

⁴⁾ R. Urban, G. Eberle, D. Marquarding, D. Rehn, H. Rehn und I. Ugi, *Angew. Chem.* **88**, 644 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 627 (1976).

Tab. 3. Dargestellte *N*-Formyldipeptid-methylester 3a–g⁵⁾

Nr.	<i>N</i> -Formyl- -methyl-ester	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{546}^{20}$	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
3a	<i>L</i> -phenylalanyl- <i>L</i> -phenylalanin- methylester	72.2	138.5	+18.58° (<i>c</i> = 1, Essigester)	+22.9°	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ (354.4)	Ber. 67.78 6.26 7.90 Gef. 67.80 6.26 7.95
b	<i>L</i> -phenylalanyl- <i>L</i> -valin- methylester	61.4	116	−1.5° (<i>c</i> = 1, CH ₂ Cl ₂)	−2.0°	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 7.24 9.14 Gef. 62.75 7.27 9.13
c	<i>L</i> -leucyl- <i>L</i> -phenylalanin- methylester	76.5	107–111	−12.63° (<i>c</i> = 1, Essigester)	−14.91°	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ (320.4)	Ber. 63.73 7.55 8.74 Gef. 63.76 7.57 8.70
d	<i>L</i> -valyl- <i>L</i> -valin- methylester	53.5	122	−17.7° (<i>c</i> = 1, Essigester)	−21.6°	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ (258.3)	Ber. 55.80 8.58 10.84 Gef. 55.79 8.58 10.90
e	<i>L</i> -leucyl- <i>L</i> -leucin- methylester	46.5	121–122	−51.3° (<i>c</i> = 1, CH ₂ Cl ₂)	−63.7°	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ (286.4)	Ber. 58.72 9.15 9.78 Gef. 58.70 9.10 9.70
f	<i>L</i> -alanyl- <i>L</i> -phenylalanin- methylester	51.0	115	+74.7° (<i>c</i> = 1, Essigester)	+76.5°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	Ber. 60.42 6.52 10.07 Gef. 60.34 6.45 10.13
g	<i>L</i> -leucyl- <i>L</i> -methionin- methylester	62.0	71–75	−23.6° (<i>c</i> = 1, Essigester)	−28.9°	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ S (304.4)	Ber. 51.30 7.95 9.20 Gef. 51.37 8.00 9.10

Tab. 4. Dargestellte Isonitrile 4a–g

Nr.	-methyl-ester	Schmp. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{546}^{20}$	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
4a	<i>N</i> -(2-Isocyan-3-phenylpropionyl)- <i>L</i> -phenylalanin-	109–110	+14.27° (<i>c</i> = 1, Essigester)	+17.68°	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ (336.4)	Ber. 71.41 5.99 8.33 Gef. 71.37 5.90 8.39
b	<i>N</i> -(2-Isocyan-3-phenylpropionyl)- <i>L</i> -valin-	125	+7.48° (<i>c</i> = 1, Ethanol)	+8.69°	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ (288.4)	Ber. 66.65 6.99 9.72 Gef. 66.64 6.97 9.72
c	<i>N</i> -(2-Isocyan-4-methylvaleryl)- <i>L</i> -phenylalanin-	82	+18.21° (<i>c</i> = 1, Ethanol)	+23.65°	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ (302.4)	Ber. 67.53 7.33 9.26 Gef. 67.39 7.30 9.30
d	<i>N</i> -(2-Isocyan-3-methylbutyryl)- <i>L</i> -valin-	63–64	+16.59° (<i>c</i> = 1, Essigester)	+18.85°	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ (240.3)	Ber. 59.98 8.39 11.66 Gef. 60.00 8.39 11.59
e	<i>N</i> -(2-Isocyan-4-methylvaleryl)- <i>L</i> -leucin-	46	−13.77° (<i>c</i> = 1, Essigester)	−18.45°	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ (268.0)	Ber. 62.69 8.96 10.45 Gef. 62.60 8.91 10.51
f	<i>N</i> -(2-Isocyanpropionyl)- <i>L</i> -phenylalanin-	66–67	+41.4° (<i>c</i> = 1, Essigester)	+54.5°	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ (260.3)	Ber. 64.60 6.20 10.76 Gef. 64.65 6.22 10.65
g	<i>N</i> -(2-Isocyan-4-methylvaleryl)- <i>L</i> -methionin-	41–44	−14.7° (<i>c</i> = 1, Ethanol)	−17.6°	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ S (286.2)	Ber. 54.54 7.68 9.79 Gef. 54.70 7.75 9.60

Bestimmung des Racemisierungsgrades: Der Racemisierungsgrad des Rohproduktes wurde nach Rückumwandlung der Isonitrile **2** bzw. **4** in die *N*-Formylverbindungen **1** bzw. **3** (Umsetzung mit einer äquimolaren Mengen Oxalsäure $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in Methanol bei $+25^\circ\text{C}$) durch Vergleich der spezif. Drehwerte des so gewonnenen *N*-Formyl- α -aminosäure- bzw. *N*-Formyldipeptid-methylesters und der Ausgangssubstanz ermittelt.

2-Isocyanisovaleriansäure-methylester (2a): Sdp. $33^\circ\text{C}/0.4$ Torr. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.17^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.5^\circ$ ($c = 1$, Benzol).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (141.2) Ber. C 59.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.50 H 7.83 N 9.96

⁵⁾ Darstellung aller *N*-Formyldipeptid-methylester aus *N*-Formylaminosäuren und Aminosäuremethylestern durch Verknüpfung mit DCCI/HOSu: *F. Weygand, E. Wunsch und D. Hofmann, Z. Naturforsch., Teil B 21, 426 (1966).*

[354/76]