

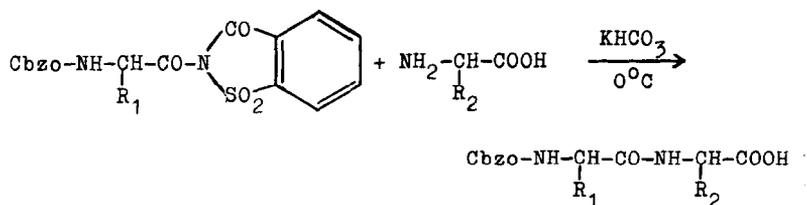
PEPTIDSYNTHESEN MIT GEMISCHTEN ANHYRIDEN
 AUS AMINOSÄUREN UND SACCHARIN

F. Micheel und M. Lorenz

aus dem Organisch-Chemischen Institut
 der Universität Münster (Westf.)

(Received 29 October 1963)

Wir beschreiben im Folgenden eine neuartige Peptidsynthese, die gegenüber den bisher bekannten einige Vorteile besitzt. Ausgangsstoff ist eine N-Carbobenzoxy-aminosäure, deren Carboxylgruppe durch Anhydrierung mit Saccharin "aktiviert" ist. Die Kondensation wird in Tetrahydrofuran-Wasser vorgenommen.



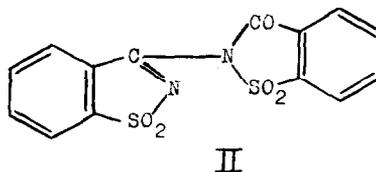
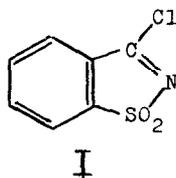
III: $\text{R}_1 = \text{H}$

VI: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

VIII: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{C}_4\text{H}_9$

VII: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

IX: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_4\text{-COOH}$



Die Vorteile des unter sehr milden Bedingungen verlaufenden Verfahrens liegen in Folgendem:

1. Die zu kondensierende Aminosäure braucht am Carboxyl nicht geschützt zu werden. Die meisten bekannten Peptidsynthesen bedienen sich der Aminosäure-ester. Diese können nach unserer Methode jedoch ebenfalls Verwendung finden.
2. Die Ausbeuten sind sehr hoch.
3. Das gebildete Saccharin läßt sich wegen seiner gegenüber den Aminosäuren größeren Acidität leicht abtrennen.
4. Racemisierung tritt bei der Peptidbildung nicht ein.

Die Darstellung der Saccharinderivate kann erfolgen aus der an der Aminogruppe durch den Carbobenzoxy-rest geschützten Aminosäure und Pseudo-saccharin-chlorid (I) ¹⁾ in Methylenchlorid bei 0°. Während der Reaktion kommt es zu einer Umlagerung ²⁾. Bei hohen Konzentrationen entsteht als Nebenprodukt Pseudo-saccharin-anhydrid (II). Das N-Cbzo-glycin-derivat (III) entsteht in einer Ausbeute von 82 % d.Th.. Bei der Umsetzung von N-Cbzo-glycyl-L-phenylalanin nach diesem Schema ergaben sich Schwierigkeiten, da hierbei stets größere Mengen an Pseudo-saccharin-anhydrid entstanden. Es wurde daher versucht, die Kondensation mit Saccharin mit Hilfe von Di-cyclohexyl-carbodiimid (DCC) in Tetrahydrofuran durchzuführen. Da DCC in Langsamere Reaktion mit Saccharin reagiert, wobei ein stabiles, nicht weiter reagierendes Produkt vom Schmp. 190-191° (korr.) entsteht, muss ein 50%iger Überschuss davon angewendet werden. Man erhält so die Saccharin-derivate von N-Cbzo-glycin und Phthalyl-L-leucin in 91 % bzw. 73 % Ausbeute. Bei dem Versuch, auf gleiche Weise das Saccharin-derivat von N-Cbzo-glycyl-L-phenylalanin zu erhalten, konnte jedoch lediglich ein racemisiertes Saccharin-derivat in 70 % Ausbeute isoliert werden. Es tritt also, wie wiederholt bei Gegenwart von DCC beobachtet wurde, Racemisierung ein. Azlactone sind als Zwischenprodukte anzunehmen. Dies kann

vermieden werden, wenn man bei der Synthese höherer Peptide nicht Saccharin-derivate von Peptiden mit einer Aminosäure umsetzt, sondern auf Peptide mit freier Aminogruppe das Saccharin-derivat einer N-Cbzo-Aminosäure einwirken läßt. Folgende Saccharinderivate und Peptide wurden bisher gewonnen:

N-Cbzo-glycyl-saccharin (III), Ausb. 91 % d.Th., Schmp. 156-158° korr. (Zers.).

N-Cbzo-glycyl-DL-phenylalanyl-saccharin (IV), Ausb. 70 % d.Th., Schmp. 154-155° korr..

N-Phthalyl-L-leucyl-saccharin (V), Ausb. 73 % d.Th., Schmp. 188-190° korr., $[\alpha]_D^{24}$: +58,3° (c=3, Tetrahydrofuran).

N-Cbzo-glycyl-glycin (VI), Ausb. 86 % d.Th., Schmp. 178° korr., Lit. ³⁾: 178°.

N-Cbzo-glycyl-L-phenylalanin (VII), Ausb. 93 % d.Th., Schmp. 125-126° korr., $[\alpha]_D^{24}$: +39,8° (c=5, Äthanol); Lit. ⁴⁾: Schmp. 125-126°, $[\alpha]_D^{24}$: +38,5° (c=5, Äthanol).

N-Cbzo-glycyl-L-leucin (VIII), Ausb. 86 % d.Th., Schmp. 100-101° korr., $[\alpha]_D^{20}$: -10,1° (c=5, Äthanol), Lit. ⁵⁾: Schmp. 100-101° korr., $[\alpha]_D^{25}$: -9,5° (c=5, Äthanol).

N-Cbzo-glycyl-L-glutaminsäure (IX), Ausb. 77,2 % d.Th., Schmp. 161-162° korr., $[\alpha]_D^{22}$: -7,0° (c=3, Dimethyl-formamid), Lit. ⁶⁾ Schmp. 160-162° unkorr.

N-Cbzo-glycyl-glycin-äthylester (X), Ausb. 90 % d.Th., Schmp. 82-83° korr., Lit. ⁷⁾: Schmp. 82,5°.

Letztere Verbindung wurde erhalten aus N-Cbzo-glycyl-saccharin und Glycin-äthylester-hydrochlorid in Methylenchlorid bei Gegenwart von Pyridin.

LITERATUR

- 1) E.Stephen, H.Stephen, J. Chem. Soc. (London) 1957, 490.
=====
- 2) O.Mumm, H.Hesse, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 887 (1910).
==
- 3) M.Bergmann, L.Zervas, Ber. dtsh. chem. Ges.
65, 1192 (1932).
==,
- 4) K.Hofmann, M.Bergmann, J. biol. Chem. 134, 225 (1940).
===
- 5) R.W.Young, K.H.Wood, R.J.Joyce, G.W.Anderson,
J. Am. Chem. Soc., 78, 2126 (1956).
==
- 6) K.Hofmann, A.Jöhl, A.E.Furienmeier, H.Käppler,
J. Am. Chem. Soc., 79, 1636 (1957).
==
- 7) O.Süs, Liebigs Ann. Chem., 572, 96 (1951).
===