

EINE NEUE SCHUTZGRUPPE FÜR DIE IMINOGRUPPE DES HISTIDINS¹

Friedrich Weygand, Wolfgang Steglich und Piergiorgio Pietta

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

(Received 7 June 1966)

Die Synthese histidinhaltiger Peptide bietet besondere Schwierigkeiten wegen der Basizität des Imidazolringes. Man hat daher die Iminogruppe des Histidins acyliert, z.B. mit dem Z-Rest². Derartige Derivate sind aber aktivierte Säureamide und werden bei einer im Zuge einer Peptidsynthese notwendigen Esterverseifung ebenfalls abgespalten³. Meist wurde bisher das N^{im}-Benzylderivat⁴ des Histidins in Ermangelung einer besseren Schutzgruppe eingesetzt, obwohl der N^{im}-Benzylrest die Basizität des Imidazolringes nicht herabsetzt. Ähnlich verhält sich die N^{im}-Trityl-Verbindung⁵, die aber bisher nicht bei der Synthese längerkettiger Peptide verwendet wurde.

Eine Schutzgruppe für die Iminogruppe des Histidins sollte

- a) die Basizität des Imidazolringes erniedrigen,
- b) unter den bei Peptidsynthesen üblichen Reaktionsschritten stabil sein sowie
- c) leicht einführbar und nach beendeter Peptidsynthese wieder abspaltbar sein, ohne daß Peptidbindungen angegriffen werden.

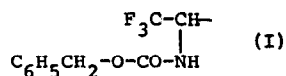
Abkürzungen: Z-TF = 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-
äthyl-;

Z = Benzyloxycarbonyl-;

BOC = tert.-Butyloxycarbonyl-;

pMZ = p-Methoxy-benzyloxycarbonyl-.

Diesen Anforderungen genügt der 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxy-carbonylamino-äthyl-Rest (Z-TF-Rest) (I):

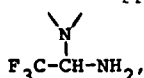


Die Einführung des Z-TF-Restes erfolgt durch Umsetzung mit 2.2.2-Trifluor-1-chlor-N-benzyloxycarbonyl-äthylamin⁶ unter Zusatz von Triäthylamin, wobei zunächst das N-Benzyloxycarbonyl-trifluoracetaldimin entsteht, das sich sofort mit der Iminogruppe von N-Acylhistidinen oder deren Estern sowie histidinhaltigen N-Acylpeptiden oder deren Estern umsetzt.

Die Basizität des Imidazolringes wird durch die Z-TF-Gruppe so weit erniedrigt, daß sich z.B. Z-L-Val-L-(N^{im}-Z-TF)-His-OH in Wasser bei pH 4 kaum löst und aus einer Chloroformlösung mit verd. Citronensäurelösung nicht ausgeschüttelt werden kann. Dagegen ist die N^{im}-ungeschützte Verbindung bei pH 4 in Wasser gut löslich. In verd. wässriger Salzsäure ist auch die Z-TF-geschützte Verbindung löslich.

Die N^{im}-Z-TF-Gruppe übersteht ohne Veränderung die alkalische Verseifung einer Estergruppe, ferner die Einwirkung von Trifluoressigsäure unter Bedingungen, unter denen BOC- und pMZ-Reste abgespalten werden.

Die Abspaltung der N^{im}-Z-TF-Gruppe von einem geschützten Peptid gelingt unter Bedingungen, unter denen der Z-Rest entfernbar ist. Hierbei entsteht primär die Gruppierung



die durch Wasser oder Alkohole unter Freisetzung der Iminogruppe zerfällt. So ist z.B. der N^{im}-Z-TF-Rest durch katalytische Hydrierung in Methanol (Pd-C) glatt entfernbar.

Der Z-TF-Rest enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. In den N^{im}-Z-TF-Peptiden liegen daher Diastereoisomere vor, weshalb die

Schmelzpunkte und die optischen Drehungen nicht zur Charakterisierung der Verbindungen geeignet sind.

Analog dem Z-TF-Rest ist auch der 2.2.2-Trichlor-1-benzyloxycarbonyl-amino-äthyl-Rest zum Schutz der Iminogruppe des Histidins geeignet, wenn eine alkalische Esterverseifung im Verlaufe der Peptidsynthese vermieden wird. Diese Gruppierung ist nicht gegen Alkali beständig.

N^{α} -BOC-(N^{im} -Z-TF)-L-His-OCH₃, Schmp. 30-32°, Ausb. 90 %, aus N^{α} -BOC-L-His-OCH₃ und Z-TF-chlorid in Tetrahydrofuran + Triäthylamin.

N^{α} -BOC-(N^{im} -Z-TF)-L-His-OH, Schmp. etwa 100° nach Sintern, aus der voranstehenden Verbindung durch Verseifen in Dioxan/Natronlauge, Ausb. 90 % oder direkt aus N^{α} -BOC-L-His-OH und Z-TF-chlorid in Dimethylformamid + Triäthylamin (Ausb. 88 %).

Z-L-Val-L-(N^{im} -Z-TF)-His-OCH₃, Schmp. 62-64° nach Sintern, Ausb. 85 %, aus Z-L-Val-L-His-OCH₃⁷ und Z-TF-chlorid in Tetrahydrofuran + Triäthylamin oder aus N^{α} -BOC-L-(N^{im} -Z-TF)-His-OCH₃ nach Abspaltung des BOC-Restes mit Trifluoressigsäure (20 Min., 20°), Freisetzung des Aminosäureesters mit einem basischen Ionenaustauscher und Umsetzung mit Z-L-Val-OH nach der Inamin-Methode (Methyl-äthynyl-diäthylamin)⁸, Ausb. 80 %. Die Verbindung wurde verseift und lieferte bei der katalytischen Hydrierung in Methanol (Pd-C) L-Val-L-His.

Z-L-Val-L-(N^{im} -Z-TF)-His-L-Leu-OBzl, Schmp. 70° nach Sintern, Ausb. 80-85 %, aus Z-L-Val-L-(N^{im} -Z-TF)-His-OH und H-L-Leu-OBzl mittels Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid⁹. Die Hydrierung (Pd-C) lieferte L-Val-L-His-L-Leu, dünn-schichtchromatographisch einheitlich und identisch mit einem auf herkömmliche Weise gewonnenen Produkt.

Alle Verbindungen lieferten stimmende C,H,N-Analysen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

- ¹ V.Mitteilung in der Reihe: N-Acyl-trihalogenacetaldimine als reaktive Zwischenstufen bei Eliminierungs-Additions-Reaktionen. IV. Mitteil.: F.Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A.Maierhofer u. R.S. Loy, Angew. Chem. im Druck.
- ² A. Patchornik, A. Berger u. E. Katchalski, J. Amer. chem.Soc. **79**, 6416 (1957); S.Akabori, K.Okawa u. F. Sakiyama, Nature (London) **181**, 772 (1958).
- ³ F.Sakiyama, Bull. chem. Soc. Japan, **35**, 1943 (1962).
- ⁴ V. du Vigneaud u. O.K.Behrens, J. biol. Chem., **117**, 27 (1937).
- ⁵ G. Amiard, R. Heymès u. L. Velluz, Bull. Soc. chim. France, **1955**, 191.
- ⁶ F.Weygand, W. Steglich, I.Lengyel, F.Fraunberger, A.Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem.Ber., **99**, 1944 (1966).
- ⁷ R.Schwyzer, B. Iselin, H.Kappeler, B. Riniker, W.Rittel u. H.Zuber, Helv. chim. Acta, **41**, 1287 (1958).
- ⁸ R.Buyle u. H.G. Viehe, Angew. Chem., **76**, 572 (1964).
- ⁹ E.Wünsch u. F. Drees, Chem.Ber., **99**, 119 (1966); F.Weygand, D.Hoffmann u. E. Wünsch, Z.Naturforschg. **21 b**, 426 (1966).