

SYNTHESE VON D-HIS²-TRH, EINEM BIOLOGISCH AKTIVEN ANALOGON DES THY-
REOTROPIN-FREISETZENDEN HORMONS (TRH)

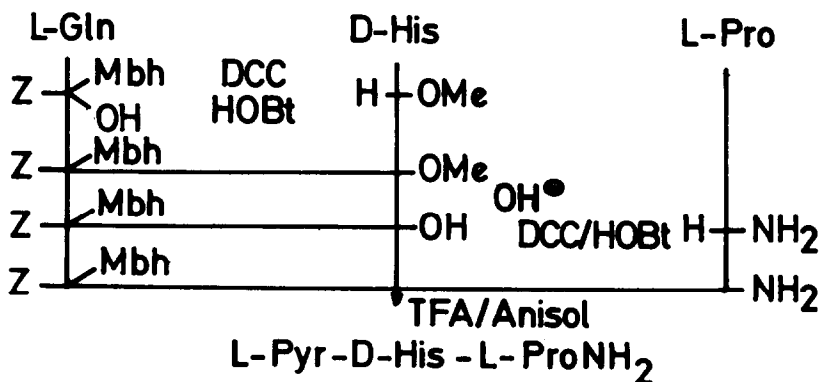
Wolfgang Voelter, Stefan Fuchs und Karl Zech

Chemisches Institut der Universität, 7400 Tübingen, Auf der Morgenstelle, BRD

(Received in Germany 13 September 1974; received in UK for publication 7 October 1974)

Im Zusammenhang mit der Wirkungsweise von Hypothalamus-"Releasing"-Hormonen beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe mit der Synthese biologisch aktiver TRH-Derivate¹⁻³). Hierfür ist die Kenntnis wichtig, inwieweit ein Austausch eines L-Aminosäurerestes durch den des entsprechenden Antipoden die biologische Aktivität verändert. Daher wurde die Synthese von D-His²-TRH(L-Pyr-D-His-L-Pro-NH₂) in Angriff genommen.

D-His²-TRH wurde in der Literatur schon zweifach beschrieben^{1,4}). Ein Produkt, das nach der Merrifieldmethode synthetisiert wurde, erwies sich als inaktiv¹), ein nach klassischen Synthesemethoden hergestelltes Peptid zeigte dagegen 2-3 % biologische Aktivität im Vergleich zu dem natürlichen Hormon⁴). Um diese Diskrepanz zu klären, stellten wir D-His²-TRH nach folgendem klassischen Syntheseweg her:



Die Zwischenstufen sind durch folgende physikalische Parameter charakterisiert:

Z-L-Gln-OH ⁵⁾	Fp 130°, $[\alpha]_D^{20} = -8.7^\circ$ (c=1, MeOH)
Z-L-Gln(Mbh)-OH ⁶⁾	Fp 114°, $[\alpha]_D^{20} = -6.5^\circ$ (c=1, DMF)
D-His-OMe.2HCl	Fp 203°, $[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$ (c=1, MeOH)
Z-L-Gln(Mbh)-D-His-OMe	Fp 171-173°, $[\alpha]_D^{20} = -0.3^\circ$ (c=1, Dimethylacetamid)
Z-L-Gln(Mbh)-D-His-OH	Fp 188-193°, $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$ (c=1, Dimethylacetamid)
ζ -L-Gln(Mbh)-D-His-L-ProNH ₂	Fp 144-146°, $[\alpha]_D^{20} = -4.8^\circ$ (c=0,48, MeOH)

Das geschützte Tripeptid-Amid wird durch 90 Minuten langes Kochen am Rückfluß mit Trifluoressigsäure/Anisol (9:1) in das gewünschte Endprodukt L-Pyr-D-His-L-ProNH₂ (zerfließt ab 155°, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c=1, H₂O)) überführt und über eine Sephadex-G-10-Säule mit 10%iger Essigsäure als Elutionsmittel gereinigt.

Dieses TRH-Derivat wird nach der Methode von McKenzie getestet ⁷⁾. Dabei hat sich gezeigt, daß das D-His²-TRH nahezu dieselbe biologische Aktivität hat, wie das natürliche Hormon. Über die Dosis-Wirkungsweise-Abhängigkeit von D-His²-TRH wird getrennt berichtet.

Ogleich die Festphasensynthese beachtliche Erfolge vorzuweisen hat ⁸⁾, zeigt das hier beschriebene Beispiel, daß die Methode Produkte mit Fehl- und Rumpfsequenzen liefern kann ⁹⁾.

Literatur

- 1) K.Zech, Dissertation der Universität Tübingen, Tübingen 1973.
- 2) W.Voelter, K.Zech, S.Fuchs und D.Gupta, Z.Naturforsch. 29c, 100 (1974).
- 3) K.Zech, H.Horn und W.Voelter, Chemiker-Ztg. 98, 209 (1974).
- 4) G.Flouret, R.Morgan, R.Gendrich, J.Wilber und M.Seibel, J.Med.Chem. 16, 1137 (1973).
- 5) H.Gibian und E.Klieger, Ann.Chem. 64c, 145 (1961).
- 6) W.König und R.Geiger, Chem.Ber. 103, 2041 (1970).
- 7) J.M.McKenzie, Endocrinology 62, 865 (1958).
- 8) J.M.Stewart and J.D.Young, Solid Phase Peptide Synthesis, W.H.Freeman and Company, San Francisco 1969.
- 9) E.Bayer, H.Eckstein, K.Hägele, W.A.König, W.Brüning, H.Hagenmaier und W. Parr, J.Am.Chem.Soc. 92, 1735 (1970).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Herrn W.Klingler für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.