

TRIPHENYLPHOSPHAN-HALTIGES HARZ/TETRACHLORKOHLENSTOFF
ALS KONDENSATIONSREAGENZ FÜR DIE PEPTIDSYNTHESE

R Appel*, W Struver und L Willms

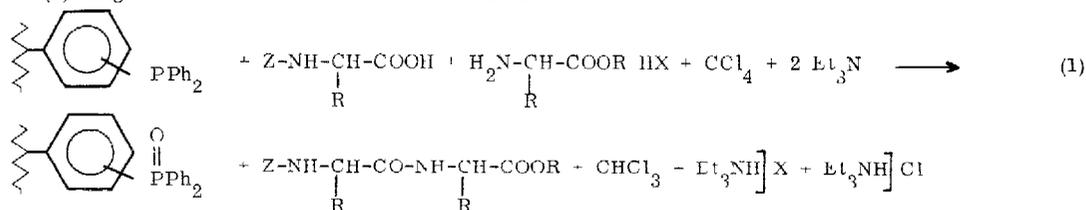
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität, Max-Planck-Str. 1, D-5300 BONN, BRD

(Received in Germany 22 January 1976; received in UK for publication 2 February 1976)

Die Peptidsynthese mit dem Kondensationsreagenz Triphenylphosphan/Tetrachlorkohlenstoff ist mehrfach bearbeitet worden¹⁻⁷⁾

Kürzlich beschrieben Hodge und Richardson⁸⁾ sowie Regen und Lee⁹⁾ eine einfache Methode, Carbonsäuren in Säurechloride und Alkohole in Alkylchloride zu überführen, bei der sie ein Polystyrol-Diphenylphosphan-Harz und CCl₄ verwendeten

Wir untersuchten die Eignung dieses Systems zur Peptidsynthese und stellten fest, daß Peptide nach Gl (1) in guter Ausbeute erhalten werden können



Der allgemeine Arbeitsablauf ist wie folgt

Diphenylphosphangruppen-haltiges Polystyrolharz (mit 2% Divinylbenzol) vernetzt⁹⁻¹¹⁾ (3 Äquivalente), N-geschützte Aminosäure (1 Äquivalent), Salz des Aminosäureesters (1 Äquivalent) und Triäthylamin (2 Äquivalente) werden in Acetonitril bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend wird Tetrachlorkohlenstoff (1 Äquivalent) zugegeben und 24 h auf 40°C erwärmt.

Das Polymer wird abfiltriert und mit heißem Methanol extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten Lösungen wird in Essigester/Wasser aufgenommen, anschließend wird die organische Phase mit Zitronensäurelösung (10%), gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und über eine 5 cm lange Kieselgel-Säule filtriert. Nach dem Destillieren des Lösungsmittels wird das Peptid aus Essigester/Petroläther 50/70°C umkristallisiert.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Dipeptide dargestellt

| Peptid | Ausb (%) | Fp | | $[\alpha]_D$ (Temp °C, c, Lösungsmittel) | |
|----------------|----------|----------|----------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | gef | Lit | gef | Lit |
| Z-Pro-Gly-OBzl | 76 | 88-89°C | 88-89°C | -57,4 (22,1, EtOH) | -56,9 (22,1, EtOH) ⁶⁾ |
| Z-Val-Val-OBzl | 70 | 115-16°C | 116°C | -43,5 (22,5,2, MeOH) | -44,3 (25,2, MeOH) ¹²⁾ |
| Z-Ala-Gly-OBzl | 70 | | 113-14°C | -24,0 (26,4, MeOH) | -26,5 (26,4, MeOH) ¹³⁾ |

Wir prüften die neue Kondensationsmethode ebenfalls mit dem Anderson-Racemisierungstest¹⁴⁾ und erhielten Z-Gly-Phe-Gly-OEt in 45,6%iger Ausbeute (Reaktionstemperatur 40°C). Die Analyse zeigte eine partielle Racemisierung mit 67,8% Racematanteil. In einem weiteren Versuch wurde 1-Hydroxy-benzotriazol zugesetzt, dessen racemisierungshemmende Wirkung bei der Peptidsynthese mit $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ von uns nachgewiesen wurde¹⁵⁾. Bei Zugabe von 1,2 Äquivalenten 1-Hydroxy-benzotriazol betrug die Ausbeute des Tripeptids 57,3%, der racemische Anteil betrug 13,7%. Die Zugabe von 2,4 Äquivalenten 1-Hydroxy-benzotriazol senkte den racemischen Anteil auf 10,2%. Der Vorteil dieser neuen Variante zur Peptidsynthese mit Triphenylphosphin/ CCl_4 liegt in der Vermeidung der aufwendigen Abtrennung des entstehenden Triphenylphosphinoxids mittels Säulenchromatographie.

*) 33. Mitteilung über die gemeinsame Einwirkung von Phosphinen und Tetrachlorkohlenstoff auf Nucleophile, 32. Mitteilung R. Appel und K. Giesen, Chem. Ber. 109, Heft 3 im Druck (1976)

- 1) L. E. Barstow und V. J. Hruby, J. Org. Chem. 36, (9), 1305 (1971)
- 2) S. Yamada und Y. Takeuchi, Tetrahedron Letters 39, 3595 (1971)
- 3) Y. Takeuchi und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 22 (4), 832 (1974)
- 4) Y. Takeuchi und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 22 (4), 841 (1974)
- 5) Th. Wieland und A. Seeliger, Chem. Ber. 104, 3992 (1971)
- 6) R. Appel, G. Baumer und W. Struver, Chem. Ber. 108, 2680 (1975)
- 7) Zusammenfassung bei R. Appel, Angew. Chem. 87, 863 (1975), internat. Edit. 14, 801 (1975)
- 8) R. Hodge und G. Richardson, J. C. S. Chem. Comm. 1975, 622
- 9) S. L. Regen und D. P. Lee, Journ. Org. Chem. 40, (11), 1669 (1975)
- 10) H. M. Relles und R. Schlunz, Journ. Am. Chem. Soc. 90, 6469 (1974)
- 11) W. Heitz und R. Michels, Angew. Chem. 84, 296 (1972)
- 12) J. P. Greenstein und M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids, Vol. 2, S. 1139, John Wiley & Sons Inc., New York, London 1961
- 13) K. Ogata und S. Ishii, Chem. Pharm. Bull. 15, 707 (1967)
- 14) G. W. Anderson und F. M. Callahan, Journ. Am. Chem. Soc. 80, 2902 (1958)
- 15) R. Appel, G. Baumer und W. Struver, Chem. Ber. 109, Heft 2 im Druck (1976)