

KURZE MITTEILUNGEN

*Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht
Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen*

Peptidsynthese mit farbigen, am Ionenaustauscher fixierbaren Benzylestern*

37. Mitteilung über Peptidsynthesen¹

Summary

From *p*-dimethylamino-azobenzyl-phenylalaninate (H-Phe Me₂AZbz, I), the orange red, basic Boc-dipeptideester II was obtained by coupling with Boc-alanine and dicyclohexylcarbodi-imide. II and analogous peptide derivatives are strongly adsorbed on columns of sulfoethyl-(SE)-Sephadex and can be purified by rinsing of the dark red zones with methanol. After elution with 2% triethylamine in methanol the Boc-group was removed with trifluoroacetic acid, and after condensation with Boc-proline the peptide ester IV was treated in the same way. The azoester V of the tripeptide was split by catalytic hydrogenation to give H-Pro-Ala-Phe-OH in 45% yield (related to starting ester I).

Die in der Peptidchemie sehr nützlichen Festphasen lassen sich nicht nur als kovalent bindende Aufhänger, sondern auch – in Form der Ionenaustauscher – als Trä-

ger einer salzartigen Bindung heranziehen¹. Wie haben dieses Prinzip jetzt auch bei der Peptidsynthese durch schrittweise Verlängerung der Kette am Aminoende benutzt. Der Ester I des *L*-Phenylalanins mit dem basischen, farbigen *p*-Dimethylaminoazobenzylalkohol** wurde in homogener Lösung durch Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) mit tert. Butyloxycarbonyl (Boc)-*L*-Alanin gekuppelt. Der basische orangefarbene Dipeptidester II ließ sich als dunkelrote Zone auf eine Säule von Sulfoäthylsephadex (H⁺-Form) aufziehen und hier durch ausgiebiges Waschen mit Methanol von Dicyclohexylharnstoff (DCH), DCC und überschüssigem Boc-Alanin reinigen. Die Elution erfolgte mit 2prozentiger methanolischer

** Erhalten durch Kupplung von diazotiertem *p*-Aminobenzylalkohol mit Dimethylanilin (siehe Versuche).

¹ 36. Mitteilung: Th. WIELAND und Ch. BIRR, *Chimia* 21 (1967) 581. Diese Publikation hat irrtümlich die Nr. 35 erhalten.

* Eingegangen am 5. August 1968.

Auf der Säule hatte sich im oberen Teil eine schwachrosa Zone des Triäthylammoniumsalzes, darunter eine dunkelrote des Peptidestersalzes gebildet. Diese wurde mit 2% Triäthylaminhaltigem Methanol herausgelöst. Das orangefarbene Eluat enthielt außer dem Ester II geringe Mengen Boc-freier Verbindung III, von der eine Probe des Abdampfrückstands durch Chromatographie an Kieselgel wie bei I abgetrennt wurde. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther, dann Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 134–136° (unt. Zersetzung). $R_f = 0,42$.

$C_{32}H_{39}N_5O_5$ (573,7)	ber.	C 66,99	H 6,85	N 12,21
	gef.	65,93	7,08	11,88

L-Alanyl-L-phenylalanin-*p*-dimethylaminoazobenzylester (III) als Di-trifluoracetat. – Die Hauptmenge des Abdampfrückstands von der Elution der SE-Sephadex-Säule bei II wurde bei 0° mit 20 ml TFE versetzt und 1 Stunde unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen gelassen. Aufarbeitung wie unter I ergab 2,69 (74% bezogen auf I) orangefarbenes Pulver vom $R_f = 0,20$.

Boc-L-Prolyl-L-alanyl-L-phenylalanin-*p*-dimethylaminoazobenzylester (IV). – Aus 2,1 g (3 mMol) III und 1,6 g (7,5 mMol) Boc-L-Prolin mit 1,54 ml (7,5 mMol) DCC in etwa 10 ml Pyridin + 0,83 ml Triäthylamin nach 3 Stunden wie bei II aufgearbeitet. Eine aus Methanol umkristallisierte Probe hatte Schmp. 155–159° (unt. Zersetzung) und $R_f = 0,31$.

$C_{37}H_{46}N_6O_6$ (701,7)	ber.	C 66,25	H 6,91	N 12,53
	gef.	66,31	6,91	12,48

L-Prolyl-L-alanyl-L-phenylalanin-*p*-dimethylaminoazobenzylester (V) als Di-trifluoracetat. – Aus der Hauptmenge des Boc-Esters IV erhielt man mit 20 ml TFE wie bei III beschrieben 1,74 g (73% bezogen auf III) des Tripeptidazoesters V vom $R_f = 0,06$.

L-Prolyl-L-alanyl-L-phenylalanin (VI). – 1,74 g des voranstehenden Azoesters V wurden in 50 ml Methanol nach Zusatz von etwa 3 g methanolfeuchtem Pd-Mohr im Vibrator unter H_2 -Durchleiten hydriert. Nach 1 Stunde war die orange Farbe verschwunden, und es hatte sich das farblose Peptid abgeschieden. Es konnte vom Edelmetall durch Abgießen isoliert und abgesaugt werden. Die vom Katalysator filtrierte Methanol-Lösung gab nach Abdampfen einen Rückstand, der beim Verreiben mit Aceton-Wasser ebenfalls kristallisierte. Man erhielt 0,6 g, d. h. 83% bezogen auf die Vorstufe V oder 45,5% bezogen auf den Ausgangsester I. Nach Umkristallisieren aus Wasser mit Aceton: Zersetzungspunkt 262°. Im Salzsäurehydrolysat (6-*n* HCl, 110°, 12 Stunden) waren Prolin : Alanin : Phenylalanin wie 1,0 : 0,93 : 0,99 (Analyse Dr. D.GEORGOPOULOS).

Herr W. RACKY dankt der Stiftung Volkswagenwerk für ein Stipendium.

TH. WIELAND und W. RACKY *

Institut für Organische Chemie
der Universität Frankfurt am Main (BRD)

* Teil der Dissertation von W. RACKY, Universität Frankfurt am Main, 1968 (D 30).