

## Synthese eines Peptids mit vermutlicher Wirkung des Wachstumshormon-freisetzenden Hormons (GH-RH)

Synthesis of a Peptide with Suggested Activity of Growth Hormone-Releasing Hormone (GH-RH)

KARL ZECH und WOLFGANG VOELTER

Chemisches Institut der Universität Tübingen

(Z. Naturforsch. **29b**, 818–819 [1974]; eingegangen am 9. Oktober 1974)

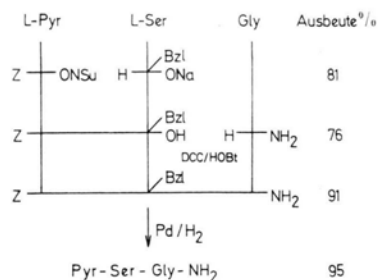
Peptide hormones, Hypothalamus-releasing hormones, Peptide synthesis

A new synthesis for the tripeptide Pyr-Ser-Gly-NH<sub>2</sub>, with mutual GH-RH activity is described. Z-L-Pyr-OH is reacted with HO-NSu to the protected amino acid derivative Z-L-Pyr-ONSu. Further intermediates in the synthesis are Z-L-Pyr-L-Ser(Bzl)-OH and Z-L-Pyr-L-Ser(Bzl)-Gly-NH<sub>2</sub>.

Kürzlich sind „Reinigung und einige Eigenschaften eines Hypothalamus-Faktors, welcher die Freisetzung von Wachstumshormon aus der Hypophyse reguliert“ beschrieben worden<sup>1</sup>. Dem Faktor schrieb man die Sequenz L-Pyroglytamy-L-seryl-glycinamid zu.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur Struktur<sup>2-5</sup>, Synthese<sup>6-11</sup> und biologischen Wirkung<sup>12-14</sup> der Hypothalamus-„Releasing“-Hormone haben wir dieses Peptid synthetisiert und testen zur Zeit dessen biologische Wirkung.

Die Synthese des Tripeptidamids ist aus folgendem Schema ersichtlich:



Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. WOLFGANG VOELTER, D-7400 Tübingen, Auf der Morgenstelle, FRG.

Durch den Umsatz von Benzyloxycarbonyl-L-pyroglytaminsäure mit N-Hydroxysuccinimid (HO-NSu) in Gegenwart von Äthylenglycoldimethyläther und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) wird das Aminosäurederivat Z-L-Pyr-ONSu<sup>15</sup> dargestellt.

(Schmp. 130 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ,  $c = 1,8$  [DMF])

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (360,12)

Ber. C 56,85 H 4,48 N 7,78,

Gef. C 56,60 H 4,55 N 7,72.

Die Kupplung dieses aktiven Esters mit dem Natriumsalz des L-Benzylserins in wäßriger Tetrahydrofuranlösung ergibt nach Ansäuern das Diptidsäurederivat Z-L-Pyr-L-Ser(Bzl)-OH.

(Schmp. 148 °C,  $[\alpha]_D^{20} = 5,5^\circ$ ,  $c = 1$  [DMF])

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (440,19)

Ber. C 62,70 H 5,50 N 6,36,

Gef. C 62,99 H 5,34 N 6,65.

Durch Reaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) wird dieses Diptidderivat mit Glycinamid (Gly-NH<sub>2</sub>) zum Tripeptidderivat Z-L-Pyr-L-Ser(Bzl)-Gly-NH<sub>2</sub> gekuppelt.

(Schmp. 210 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ ,  $c = 0,5$  [DMF])

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (496,22)

Ber. C 60,46 H 5,69 N 11,29,

Gef. C 60,57 H 5,70 N 11,72.

Die Abspaltung beider Schutzgruppen erfolgt durch Hydrierung in Tetrahydrofuran/Wasser (1:1). Nach beendeter Reaktion filtriert man vom Katalysator ab und zieht das Tetrahydrofuran im Vakuum ab. Die Wasserphase wird mit Äther extrahiert und lyophilisiert und ergibt ein einheitliches Tripeptidamid L-Pyr-L-Ser-Gly-NH<sub>2</sub>, das keiner weiteren Reinigung mehr bedarf.

(Schmp. 60 °C unter Zerfließen)

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (272,13)

Ber. C 44,10 H 5,93 N 20,58,

Gef. C 43,48 H 6,08 N 19,16.

Aminosäurenanalyse:

Ber. Glu 1 Ser 1 Gly 1,

Gef. Glu 0,95 Ser 1 Gly 1.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1</sup> N. YUDAEV und Z. UTESHEVA, 9. International Congress of Biochemistry, Stockholm 1973.

<sup>2</sup> D. N. DESIDERIO, R. BURGUS, T. F. DUNN, W. VALE, R. GUILLEMIN und D. N. WARD, Org. Mass Spectrometry **5**, 221 [1971].

<sup>3</sup> Y. BABA, H. MATSUO und A. V. SCHALLY, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44**, 459 [1971].

<sup>4</sup> W. A. KÖNIG, S. FUCHS, K. ZECH und W. VOELTER, Z. Naturforsch. **28b**, 820 [1973].

<sup>5</sup> W. VOELTER, O. OSTER und K. ZECH, Angew. Chem. **86**, 46 [1974]; Angew. Chem. Internat. Ed. **13**, 131 [1974].

<sup>6</sup> D. GILLESSEN, A. M. FELIX, W. LERGIER und R. O. STUDER, Helv. Chim. Acta **53**, 63 [1970].

- <sup>7</sup> W. KÖNIG und R. GEIGER, Chem. Ber. **105**, 2872 [1972].
- <sup>8</sup> K. ZECH, H. HORN und W. VOELTER, Chemiker-Ztg. **98**, 209 [1974].
- <sup>9</sup> R. GEIGER, W. KÖNIG, H. WISSMANN, K. GEISEN und F. ENZMANN, Biochem. Biophys. Res. Commun. **45**, 767 [1971].
- <sup>10</sup> W. VOELTER und K. ZECH, Chimia **26**, 313 [1972].
- <sup>11</sup> D. H. COY, E. J. COY und A. V. SCHALLY, J. Med. Chem. **16**, 827 [1973].
- <sup>12</sup> A. V. SCHALLY, A. J. KASTIN und A. ARIMURA, Fertility and Sterility **22**, 703 [1971].
- <sup>13</sup> A. V. SCHALLY, A. ARIMURA und A. J. KASTIN, Nature **179**, 341 [1973].
- <sup>14</sup> D. GUPTA und W. VOELTER (Organisatoren), European Colloquium on Hypothalamic Hormones, Z. Naturforsch. **29c**, 100 [1974].
- <sup>15</sup> P. KURATH und A. M. THOMAS, Helv. Chim. Acta **56**, 1656 [1973].