

Elisabeth Öhler, Frieda Tataruch und Ulrich Schmidt

Über Aminosäuren und Peptide, V¹⁾

Syntheseversuche in der Reihe der 3.6-Epidithio-2.5-dioxo-piperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin und Verticillin, V¹⁾

Synthese des Epirithio- und Epitetrathio-L-prolyl-L-prolin-anhydrids

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. Juni 1972)

Reines und kristallines *cis*-3.6-Dimercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (5) ließ sich durch Boranreduktion aus 3.6-Epidithio-L-prolyl-L-prolinanhydrid (2) gewinnen. Mit SCl_2 und S_2Cl_2 bildete das Dimercaptan Epirithio- (6) bzw. Epitetrathio-L-prolyl-L-prolinanhydrid (4).

Studies in the Synthesis of the Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin, and Verticillin, V¹⁾

Preparation of Epirithio- and Epitetrathio-L-prolyl-L-proline Anhydride

cis-3.6-Dimercapto-L-prolyl-L-proline anhydride (5) was prepared in crystalline and pure form by reduction of 3.6-epidithio-L-prolyl-L-proline anhydride (2) using sodium borohydride. Treatment of the dimercaptan with SCl_2 and S_2Cl_2 affords epirithio- (6) and epitetrathio-L-prolyl-L-proline anhydride (4), respectively.

Die Antibiotika Gliotoxin, Dehydrogliotoxin, die Sporidesmine, Aranotin, Chaetocin, Verticillin und Oryzachlorin sind cyclische Dipeptide (Dioxopiperazine) mit einer Disulfidbrücke über die 3- und 6-Stellung²⁾. Die Konformationen nahezu aller natürlich vorkommenden Epidisulfide wurden durch Röntgenstrukturuntersuchungen aufgeklärt³⁾. Dabei zeigte sich, daß der Interplanarwinkel an der Disulfidbrücke annähernd 15 Grad beträgt, also etwa so groß ist wie bei der Liponsäure, deren biologische

¹⁾ Als I.—IV. Mittel. gelten die Mitteilungen I—IV der Serie Syntheseversuche in der Reihe der 3.6-Epidithio-2.5-dioxo-piperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin und Chaetocin. IV. Mittel.: E. Öhler, H. Poisel, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 105, 635 (1972).

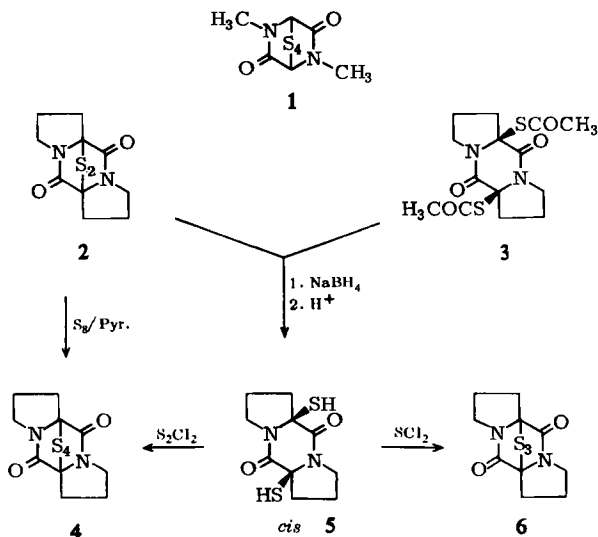
²⁾ Literaturübersicht vgl. II. Mittel. dieser Reihe: H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 104, 1714 (1971).

³⁾ J. Fridrichsons und A. McL. Mathieson, Acta crystallogr. 18, 1043 (1965); 23, 439 (1967); D. B. Consulich, N. R. Nelson und J. H. van der Hende, J. Amer. chem. Soc. 90, 6519 (1968); D. Hauser, H. P. Weber und H. P. Sigg, Helv. chim. Acta 53, 1061 (1970).

Funktion mit der aus dem kleinen Interplanarwinkel der Disulfidgruppe resultierenden Reaktionsfähigkeit verknüpft ist. Im Gegensatz dazu sind antibiotische Wirksamkeit und hohe Zelltoxizität bei den Epidithio-dioxo-piperazin-Antibiotika nicht an die energiereiche Disulfidbrücke gebunden. Die höchste Zelltoxizität wurde nämlich bei den Sporidesminen am Epitrisulfid beobachtet⁴⁾. Auch Dimercaptane und Bis-acetylmercapto-Verbindungen in der Aranotinreihe sind wirksam. Erst bei der Verätherung der Mercaptogruppen erlischt die physiologische Wirkung völlig.

In der ersten Mitteilung dieser Reihe⁵⁾ hatten wir mit dem Epitetra-thio-sarkosyl-sarkosin-anhydrid (**1**) zum ersten Mal ein Epitetra-thio-dioxopiperazin beschrieben. Die Stabilität dieses Tetrasulfids, welche die der entsprechenden Epidithio-Verbindung weit übertrifft, haben wir anhand von Modellbeobachtungen mit der thermodynamisch stabilen Konformation der Tetrasulfidbrücke erklärt, bei der alle drei S—S-Interplanarwinkel annähernd 90 Grad betragen. Diese Vermutung konnte jetzt durch die Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden⁶⁾.

L-Prolyl-L-prolinanhydrid kommt in der Konformation seines Dioxopiperazinkerns den natürlich vorkommenden Verbindungen viel näher als das Sarkosyl-sarkosin-anhydrid⁷⁾. Zum Vergleich der physiologischen Wirkungen und zur Röntgenstrukturaufklärung der Konformation der Schwefelbrücken⁷ bei analogen Di-, Tri- und Tetrasulfiden wurden daher, ausgehend vom Epidisulfid oder vom *cis*-3.6-Bis-acetylmercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid das Epitri- und das Epitetrasulfid des L-Prolyl-L-



4) R. Rahman, S. Safe und A. Taylor, J. chem. Soc. [London] C 1969, 1665.

5) H. Poisel und U. Schmidt, Angew. Chem. **83**, 114 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 130 (1971).

6) J. Bernal, B. R. Davis und U. Schmidt, Angew. Chem. **84**, 640 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. **11**, 632 (1972).

7) H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 625 (1972).

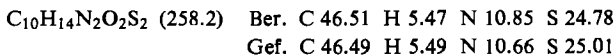
prolinanhydrids hergestellt. Sowohl das Epidisulfid (2)¹⁾ als auch das *cis*-Dithioacetat (3)¹⁾ des L-Prolyl-L-prolinanhydrids können mit Natriumborhydrid zum *cis*-Dimercaptan (5) reduziert werden. Aus 5 erhielten wir durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen SCl₂ in Chloroform das Trisulfid 6 und mit S₂Cl₂ unter analogen Bedingungen das Tetrasulfid 4. Auch bei der Umsetzung des Epidisulfides mit Schwefel in Pyridin bildete sich — allerdings in geringerer Ausbeute und Reinheit — ebenfalls das Epi-tetrasulfid 4. Über die Röntgenstrukturanalyse der Episulfide des L-Prolyl-L-prolinanhydrids wird später berichtet.

Wir danken dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Mittel zur Anschaffung eines CH-7-Massenspektrometers und eines XL-100-NMR-Spektrometers und der *Hochschuljubläumsstiftung der Stadt Wien* für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

3.6-Dimercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (5)

a) 1.28 g (5 mMol) Epidisulfid 2¹⁾ werden in 30 ccm absol. Methanol portionsweise und unter Wasserkühlung mit 600 mg Natriumborboranat versetzt und 45 Min. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das Methanol unter Luftabschluß i. Vak. der Ölpumpe abdestilliert, der Rückstand unter N₂-Atmosphäre mit 30 ccm Chloroform und 20 ccm entgastem Wasser versetzt und dann vorsichtig mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert. Das freigesetzte Mercaptan wird mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. durch Anreiben mit wenig Essigester zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.8 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 145–152° (Zers.).

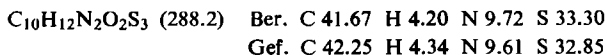


NMR (CDCl₃): τ 6.06–6.40 (m, 4 H), 6.49 (s, 2 H, mit D₂O austauschbar), 7.35–8.05 (m, 8 H).

[α]_D²⁵: –65° (c = 2.20; CHCl₃) aus einem Epidisulfid 2 von [α]_D²⁵: –93° (c = 1.85; CHCl₃); 2 wurde gewonnen aus L-Prolyl-L-prolinanhydrid von [α]_D²⁵: –115° (c = 2.67; CHCl₃).

b) 1.03 g (3 mMol) *cis*-3.6-Bis-acetylmercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (3)¹⁾ werden in 50 ccm absol. Methanol unter Wasserkühlung und gutem Rühren mit 750 mg NaBH₄ versetzt. Nach 40 Min. wird, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält 450 mg (58%) 5.

3.6-Epitritio-L-prolyl-L-prolinanhydrid (6): 258 mg (1 mMol) 3.6-Dimercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (5) werden in 20 ccm absol. CHCl₃ tropfenweise unter gutem Rühren mit 100 mg (1 mMol) SCl₂ in 10 ccm absol. Chloroform versetzt. Nach 2 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand liefert beim Verreiben mit wenig Essigester 90 mg (32%) Rohprodukt vom Schmp. 122–125°. Aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 128–132°.



NMR (CDCl₃): τ 5.95–6.63 (m, 4 H), 6.93–8.22 (m, 8 H).

[α]_D²⁵: –222° (c = 1.95; CHCl₃) aus 5 von [α]_D²⁵: –65° (c = 2.20; CHCl₃).

3.6-Epitetrathio-L-prolyl-L-prolinanhydrid (4)

a) 258 mg (1 mMol) 3.6-Dimercapto-L-prolyl-L-prolinanhydrid (5) werden, wie oben bei 6 angegeben, mit 135 mg (1 mMol) S₂Cl₂ umgesetzt. Nach 3 Stdn. wird das Chloroform i. Vak.

entfernt. Durch Anreiben mit Essigester erhält man 210 mg (65.5%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 139–145°.

$C_{10}H_{12}N_2O_2S_4$ (320.2) Ber. C 37.51 H 3.78 N 8.75 S 39.98

Gef. C 37.54 H 3.80 N 8.54 S 39.76

Mol.-Gew. 330 (osmometr. in Chloroform)

NMR ($CDCl_3$): τ 5.65–6.71 (m, 4 H), 7.36–8.12 (m, 8 H).

$[\alpha]_D^{25}$: -126° ($c = 2.15$; $CHCl_3$) aus **5** von $[\alpha]_D^{25}$: -65° ($c = 2.20$; $CHCl_3$).

b) 130 mg (0.5 mMol) Epidisulfid **2** und 50 mg (1.56 mg-Atom) Schwefel in 5 ccm absol. Pyridin wurden 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisierten aus dem Rückstand beim Verreiben mit Essigester 60 mg rohes Tetrasulfid **4**, das noch mit etwa 10% Schwefel verunreinigt war. [211/72]