

## 69. Über zwei cycloisomere Triglycyl-tri-L-alanyle

von H. Gerlach, G. Haas und V. Prelog

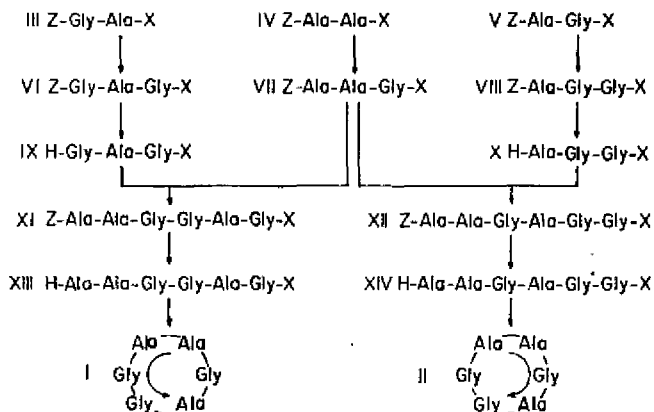
(31. X. 65)

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Cyclostereoisomerie [1] [2] war es interessant, Eigenschaften solcher Verbindungen kennenzulernen, die sich ebenso wie die Cycloenantiomeren bei gleicher cyclischer Verteilung der Bausteine nur durch die Ringrichtung unterscheiden, jedoch keine Stereoisomere, sondern Konstitutionsisomere sind.

In der Gruppe der Cyclohexapeptide stellen die beiden Triglycyl-tri-L-alanyle I und II Beispiele solcher *cycloisomerer* Verbindungen dar. Es ist leicht einzusehen, dass es sich um Konstitutionsisomere und nicht um Stereoisomere handelt, wenn man in beiden Verbindungen die Reihenfolge der Ringglieder in der gleichen, durch die Konstitution gegebenen, Ringrichtung vergleicht: wo immer man mit dem Vergleich beginnt, kommt man entlang des Vergleichsweges zu konstitutionell verschiedenen Folgen, während sich die Ringgliederfolgen in den Cyclostereoisomeren nur durch ihren räumlichen Bau unterscheiden.

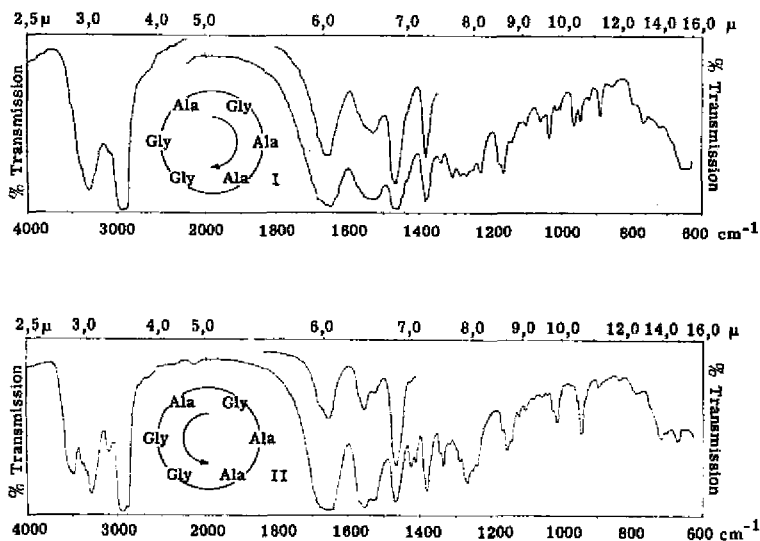
Bei der Wahl der Methoden und des Weges zur Synthese der beiden cycloisomeren Cyclohexapeptide I und II war unser Hauptaugenmerk darauf gerichtet, Epimerisierungsreaktionen zu vermeiden, da die konfigurative Reinheit der Endprodukte von ausschlaggebender Bedeutung war.

Zum Schutz der Amino-Gruppen wurde die Benzylloxycarbonyl-Gruppe (= Z) und zum Aufbau der Peptide die Azid-Methode verwendet. Der Syntheseweg ist in der Formelübersicht dargestellt und bedarf keines weiteren Kommentars.



Die beiden Cyclohexapeptide unterscheiden sich erwartungsgemäss in ihren skalaren Eigenschaften. Das Triglycyl-tri-L-alanyl I kristallisiert aus Wasser ohne Solvatmolekeln, während die Kristalle des Isomeren II zwei Molekeln Wasser pro Molekel

Cyclohexapeptid enthalten. Besonders deutlich sind darum auch, wie die Figur zeigt, die Unterschiede der IR.-Absorptionsspektren in Nujol. Auch die Massenspektren unterscheiden sich, besonders in der Intensität der Signale von grösseren Fragmenten wie z. B. *M*-57. Das papierchromatographische Verhalten der beiden Verbindungen ist deutlich verschieden. In den NMR.-Spektren ist der Unterschied in der relativen Lage der Signale der  $CH_3$ -CH-Protonen erwähnenswert. Die Spektren der Isomeren I und II weisen je zwei Dublette auf, von welchen dasjenige bei höherem Magnetfeld 6 und dasjenige bei niedrigerem Magnetfeld 3 Protonen entspricht. Bei 100 MHz beträgt der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Dublette bei Cyclohexapeptid I 3 cps, bei seinem Isomeren II 4,5 cps. Diese Verschiedenheit, die wahrscheinlich auf einem konformativen Unterschied beruht, wollen wir in einem anderen Zusammenhang diskutieren.



IR.-Absorptionsspektren der Isomeren I und II

In ihrem Drehungsvermögen unterscheiden sich die beiden cycloisomeren Verbindungen wenig. Beide Cyclohexapeptide weisen einfache Rotationsdispersionskurven auf: das Triglycyl-tri-L-alanyl I besitzt ein  $[\Phi]_{227} = -8820^\circ$ , sein Isomeres II ein  $[\Phi]_{227} = -8530^\circ$  (berechnet auf die wasserfreie Verbindung).

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* «Übliche Aufarbeitung» bedeutet Waschen mit Wasser, 0,5*N* Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser bei 0° und Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat bei -10°. Die freien Aminosäureester wurden jeweils kurz vor Gebrauch durch Schütteln der in Chloroform gelösten Hydrochloride mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung freigesetzt. Zur Analyse wurden alle Verbindungen 48 Std. bei 110° und 0,03 Torr getrocknet. Die optische Drehung wurde im 0,5-dm-Rohr mit dem lichtelektrischen ZEISS-Polarimeter bestimmt.

Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektrometer Modell 21, die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer, und die Massenspektren mit einem HITACHI-PERKIN-ELMER-RMU-6A-Spektrometer aufgenommen.

*Z-Gly-Ala-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>* (VI, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Bereitet nach [3]. Smp. 144–145°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –28° (*c* = 1,0 in CHCl<sub>3</sub>). IR. in Nujol:  $\nu_{\max}$  1745 (*m*), 1715 (*m*), 1670 (*s*), 1545 (*s*) cm<sup>-1</sup>. NMR. in CF<sub>3</sub>COOH:  $\delta$  1,27 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,38 (*d*, *J* = 7, 3 H), 4,24 (*q*, *J* = 7, 1 H), 4,12 (*q*, *J* = 7, 2 H), 1,05 (*d*, *J* = 6, 4 H), 5,11 (*s*, 2 H), 7,19 (*s*, 5 H), 7,1–7,8 (*Sh*, 3 H).

C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 55,88 H 6,35 N 11,50% Gef. C 55,72 H 6,52 N 11,52%

*Z-Ala-Ala-Gly-OCH<sub>3</sub>* (VII, X = OCH<sub>3</sub>). Ausgehend von 29,5 g (96 mMol) *Z*-Ala-Ala-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub> [4] und 100 mMol H-Gly-OCH<sub>3</sub>, nach Umkristallisieren aus der vierfachen Menge Methanol, 23 g, Smp. 176–177°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –53° (*c* = 0,836, CHCl<sub>3</sub>). IR. in Nujol:  $\nu_{\max}$  1748 (*m*), 1687 (*m*), 1642 (*s*), 1540 (*s*) cm<sup>-1</sup>. NMR. in CF<sub>3</sub>COOH:  $\delta$  1,45 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,52 (*d*, *J* = 7, 3 H), 3,89 (*s*, 3 H), 1,18 (*d*, *J* = 6, 2 H), 4,46 (*q*, *d*, *J* = 7, *J* = 1, 2 H), 5,22 (*s*, 2 H), 7,36 (*s*, 5 H), 7,0–7,5 (*Sh*, 3 H).

C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 55,88 H 6,35 N 11,50% Gef. C 55,89 H 6,41 N 11,61%

*Z-Ala-Ala-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (VII, X = NHNH<sub>2</sub>). Eine Lösung von 18,5 g (51 mMol) VII (X = OCH<sub>3</sub>) in 130 ml Methanol mit 3,8 g (74 mMol) Hydrazinhydrat eine Std. gekocht, über Nacht stehengelassen, Niederschlag zweimal aus der 55fachen Menge Methanol umkristallisiert, 15,8 g, Smp. 202–204°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –42° (*c* = 1,0, Eisessig). IR. in Nujol:  $\nu_{\max}$  1681 (*m*), 1637 (*s*), 1539 (*s*) cm<sup>-1</sup>. NMR. in CF<sub>3</sub>COOH:  $\delta$  1,50 (*d*, *J* = 7, 6 H), 4,15–4,70 (*Sh*, 4 H), 5,27 (*s*, 2 H), 7,41 (*s*, 5 H), 7,4–8,0 (*Sh*, 3 H).

C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 52,59 H 6,35 N 19,17% Gef. C 52,35 H 6,80 N 18,94%

*Z-Ala-Ala-Gly-Gly-Ala-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>* (XI, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). 6,50 g (17,8 mMol) VI (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), in 750 ml Alkohol und 6 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 6 g 10-proz. Palladiumkohle und unter Durchleiten von Wasserstoff bei kräftigem Rühren hydriert. Nach beendeter CO<sub>2</sub>-Entwicklung (3,5 Std.) erwärmt, heiss filtriert und Rückstand mehrmals mit siedendem Alkohol ausgelaugt. Aus Eindampfrückstand des Filtrates der *freie Ester IX* wie üblich freigesetzt unter Zusatz von wenig Triäthylamin und Alkohol zur Chloroformlösung. Eindampfrückstand (4,7 g) direkt weiter verwendet.

Eine Lösung von 6,0 g (16,4 mMol) VII (X = NHNH<sub>2</sub>) in 165 ml einer Mischung von 42 ml konz. Salzsäure, 200 ml Eisessig und 800 ml Wasser bei –5° mit 1,15 g (16,6 mMol) Natriumnitrit in wenig Eiswasser versetzt, nach 10 Min. Rühren unter Eiskühlung mit dreimal 250 ml kaltem Äthylacetat extrahiert und dann wie üblich aufgearbeitet. Zur kalten trockenen Azidlösung, 4,7 g IX (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), gelöst in 100 ml kaltem Chloroform, gegeben und 3 Tage gerührt. Eindampfrückstand der Reaktionslösung dreimal aus 300-facher Menge Alkohol umkristallisiert, 7,1 g, Smp. 241–242,5°. Die optische Drehung konnte infolge der geringen Löslichkeit nicht gemessen werden. IR. in Nujol:  $\nu_{\max}$  1746 (*m*), 1703 (*m*), 1625 (*s*), 1530 (*s*) cm<sup>-1</sup>. NMR. in CF<sub>3</sub>COOH:  $\delta$  1,30 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,50 (*t*, *J* = 7, 3 H), 1,52 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,56 (*d*, *J* = 7, 3 H), 4,2–5,0 (*Sh*, 11 H), 5,26 (*s*, 2 H), 7,40 (*s*, 5 H), 7,82 (*d*, *J* = 2, 6 H).

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 53,28 H 6,43 N 14,89% Gef. C 53,21 H 6,55 N 14,92%

*Z-Ala-Ala-Gly-Ala-Gly-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>* (XII, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). In analoger Weise erhielt man ausgehend von 6,8 g (18,6 mMol) *Z*-Ala-Gly-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (VIII, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) [2] und 6,8 g (18,6 mMol) *Z*-Ala-Ala-Gly-NHNH<sub>2</sub> (VII, X = NHNH<sub>2</sub>) nach zweimaligem Umkristallisieren aus der 300-fachen Menge Alkohol 6,5 g XII (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), feinkristallines Pulver, Smp. 233,5–235°. Die optische Drehung konnte infolge der geringen Löslichkeit nicht bestimmt werden. IR. in Nujol:  $\nu_{\max}$  1755 (*m*), 1710 (*m*), 1678 (*s*), 1630 (*s*), 1530 (*s*) cm<sup>-1</sup>. NMR. in CF<sub>3</sub>COOH:  $\delta$  1,36 (*t*, *J* = 7, 3 H), 1,47 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,52 (*d*, *J* = 7, 3 H), 1,55 (*d*, *J* = 7, 3 H), 4,05–4,80 (*Sh*, 11 H), 5,20 (*s*, 2 H), 7,31 (*s*, 5 H), 7,57–8,00 (*Sh*, 6 H).

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 53,18 H 6,43 N 14,89% Gef. C 52,83 H 6,86 N 14,42%

*H-Ala-Ala-Gly-Gly-Ala-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (XIII, X = NHNH<sub>2</sub>). Eine Aufschlammung von 3,47 g (6,0 mMol) XI (X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle in 200 ml Methanol und 2 ml konz. Salzsäure unter starkem Rühren und Einleiten von Wasserstoff hydriert. Nach beendeter CO<sub>2</sub>-Entwicklung (5 Std.) abfiltriert und das gebildete schwerlösliche Hydrochlorid von XIII (X =

$\text{OC}_2\text{H}_5$ ) mit viel siedendem Methanol aus dem Rückstand ausgelaugt, Eindampfrückstand 2,4 g. Der Ester XIII ( $X = \text{OC}_2\text{H}_5$ ), 1,3 g, erhalten durch Schütteln einer Lösung von 1,45 g des Hydrochlorids in 1000 ml Alkohol und 1 ml Triäthylamin mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und Eindampfen der Alkoholschicht, ergab durch Lösen in 5 ml wasserfreiem Hydrazin, 3 Std. Stehen bei Raumtemperatur, Entfernen des überschüssigen Hydrazins im Vakuum, 1,0 g XIII ( $X = \text{NHNH}_2$ ). Smp.  $> 200^\circ$  (Zers.), aus Alkohol-Wasser, 20:1.  $[\alpha]_{546} = -46^\circ$  ( $c = 1,00$ , Wasser). IR. in Nujol:  $\nu_{\text{max}}$  1655 (s), 1530 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR. in  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  1,27 (d,  $J = 7, 6$  H), 1,41 (d,  $J = 7, 3$  H), 3,55 (q,  $J = 7, 2$  H), 3,92 (s, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 4,36 (q,  $J = 7, 1$  H). Elektrometrische Mikrotitration:  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,28$ , Puffergebiet bei 2,8. Äqu.-Gew.: Ber. 416, gef. 408.

*H-Ala-Ala-Gly-Ala-Gly-Gly-NHNH<sub>2</sub>* (XIV,  $X = \text{NHNH}_2$ ). Ausgehend von 3,47 g (6 mMol) XII ( $X = \text{OC}_2\text{H}_5$ ) erhielt man nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 1,5 g XIV ( $X = \text{NHNH}_2$ ), Smp. 205–207° (Zers.).  $[\alpha]_{546} = -41^\circ$  ( $c = 0,197$ , Wasser). IR. in Nujol:  $\nu_{\text{max}}$  1638 (s), 1545 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Elektrometrische Mikrotitration:  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,30$ , Puffergebiet bei 2,8. Äqu.-Gew.: Ber. 416, gef. 438.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 41,47 H 6,91 N 25,80% Gef. C 41,59 H 7,20 N 25,73%

$[-\text{Ala} \rightarrow \text{Ala} \rightarrow \text{Gly} \rightarrow \text{Gly} \rightarrow \text{Ala} \rightarrow \text{Gly}-]$  (I). 928 mg (2,23 mMol) XIII ( $X = \text{NHNH}_2$ ) in 12,5 ml 0,5N Salzsäure gelöst, auf  $-5^\circ$  gekühlt, mit 154 mg (2,23 mMol) Natriumnitrit in wenig Eiswasser versetzt und 15 Min. bei  $0^\circ$  gerührt, anschliessend mit Eiswasser auf 2,25 l verdünnt und nach Zugabe von 6 g Natriumhydrogencarbonat für 3 Tage bei  $3^\circ$  stehengelassen. Reaktionslösung mit 7,5 ml konz. Salzsäure angesäuert, im Vakuum auf 50 ml eingedunstet und 8-mal mit 1000 ml *n*-Butanol-Äthylacetat-(1:1) extrahiert. Eindampfrückstand der Extrakte durch eine Säule von je 50 ml der Ionenaustauscher Nalcite SBR-7,5 Hydrogencarbonatform und Nalcite HCR-8 in  $\text{H}^+$ -Form filtriert. Eindampfrückstand des Filtrats aus der 6,5-fachen Menge Wasser umkristallisiert: 280 mg I, feine Nadeln, Smp.  $300^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_{578} = -20^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = -23^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} = -44^\circ$ ,  $[\alpha]_{405} = -60^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} = -86^\circ$  ( $c = 1,0$ , Wasser). Optische Rotationsdispersion (in  $\text{H}_2\text{O}$ ):  $[\Phi]_{227} = -8820^\circ$ . IR. in Nujol: siehe Fig. NMR. in  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  1,32 (d,  $J = 7, 6$  H), 1,35 (d,  $J = 7, 3$  H), 3,89 (s, 2 H), 3,92 (q,  $J = 7, 1$  H), 3,95 (s, 4 H), 4,27 (q,  $J = 7, 1$  H), 4,31 (q,  $J = 7, 1$  H). Massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung: Ber. 384, gef. 384. Rf (WHATMAN Nr. 1, *t*-Butanol-Eisessig-Wasser-(4:1:1)) 0,54. Biuretreaktion positiv.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_8$  Ber. C 46,87 H 6,29 N 21,87% Gef. C 46,50 H 7,53 N 21,41%

$[-\text{Ala} \rightarrow \text{Ala} \rightarrow \text{Gly} \rightarrow \text{Ala} \rightarrow \text{Gly} \rightarrow \text{Gly}-]$  (II). In analoger Weise aus 1,25 g (3 mMol) XIV ( $X = \text{NHNH}_2$ ) mit 17,7 ml 0,5N Salzsäure und 205 mg (3 mMol) Natriumnitrit. Nach einmaligem Umkristallisieren aus der 6,5-fachen Menge Wasser 574 mg II, grosse Nadeln, Smp.  $> 300^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_{578} = -23^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = -26^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} = -48^\circ$ ,  $[\alpha]_{405} = -66^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} = -95^\circ$  ( $c = 1,00$ , Wasser). Optische Rotationsdispersion (in  $\text{H}_2\text{O}$ ):  $[\Phi]_{227} = -8000^\circ$ . IR. in Nujol: siehe Fig. NMR. in  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  1,32 (d,  $J = 7, 6$  H), 1,36 (d,  $J = 7, 3$  H), 3,86 (s, 2 H), 3,90 (q,  $J = 7, 1$  H), 4,03 (s, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 4,29 (q,  $J = 7, 1$  H), 4,55 (q,  $J = 7, 1$  H). Massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung: Ber. 384, gef. 384. Rf (WHATMAN Nr. 1, *t*-Butanol-Eisessig-Wasser-(4:1:1)) 0,62. Biuretreaktion positiv.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 42,85 H 6,71 N 19,99% Gef. C 42,44 H 7,40 N 19,87%

Die Rotationsdispersions-Messungen verdanken wir Professor W. KLYNE, London, die NMR.-Spektren, IR.-Absorptionsspektren sowie  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Professor W. SIMON). Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

#### SUMMARY

Two triglycyl-tri-L-alanyls I and II have been prepared and investigated as examples of *cycloisomeric* compounds.

Organisch-chemisches Laboratorium  
Eidg. Technische Hochschule, Zürich

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. PRELOG & H. GERLACH, *Helv.* **47**, 2288 (1964).  
 [2] H. GERLACH, J. A. OWTSCHINNIKOW & V. PRELOG, *Helv.* **47**, 2294 (1964).  
 [3] E. BRAND, B. F. ERLANGER, H. SACHS & J. POLATNICK, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3510 (1951).  
 [4] B. F. ERLANGER & E. BRAND, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3508 (1951).

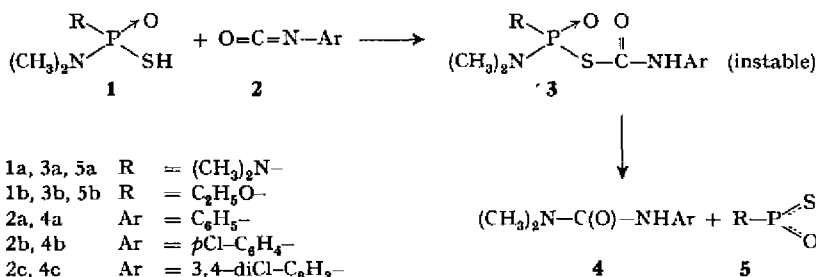
## 70. Réaction d'acides thiol- et dithio-phosphoriques avec les isocyanates d'aryle

par Jean-Pierre Leber

(31 X 65)

Au cours d'une étude sur les réactions de plusieurs dérivés phosphoriques avec les isocyanates d'aryle, les constatations qui suivent ont été faites.

1) *Réaction des isocyanates d'aryle avec les acides diméthylamido-thiolo-phosphoriques.* L'action de l'acide bis-diméthylamido-thiolo-phosphorique (**1a**) sur l'isocyanate de phényle ou ses dérivés chlorés n'aboutit pas au composé carbamylrique attendu **3a**, qui s'avère instable.



De même, en partant de l'acide O-éthyl-diméthylamido-thiolo-phosphorique (**1b**), **3b** ne peut pas non plus être isolé.

La réaction est rapide entre **1a** ou **1b** et  $\text{ArN}=\text{C}=\text{O}$  dans le dichlorométhane à température ordinaire, aboutissant en fait, dans les deux cas, au même produit final, la N,N-diméthyl-N'-phénylurée (**4a**), ou ses analogues chlorés sur le reste phényle respectivement en **4'** (**4b**) et **3'**, **4'** (**4c**). Les rendements sont de l'ordre de 75%. En partant des isocyanates aryliques chlorés **2b** et **2c**, la réaction se manifeste par la précipitation graduelle de **4b** et **4c** respectivement, qui sont peu solubles à froid dans le dichlorométhane. Voir l'exemple décrit au tableau 1<sup>1</sup>).

On doit admettre la formation transitoire de **3** qui, instable, se décompose sitôt après sa formation dans le milieu réactionnel, avec rupture de la liaison  $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{O})$  de préférence à  $\text{P}(\text{O})-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ , selon le schéma formulé ci-dessus.

<sup>1</sup>) Quant à la constitution du 2ème terme de la décomposition, formulé provisoirement comme **5a**, **b**, il s'agit des produits de transformation de ces unités métathiophosphoriques réputées instables à l'état monomère. Ils sont facilement solubles dans l'eau et saponifiables.