

Über die Raney-Nickel-Entschwefelung schwefelhaltiger cyclischer Dipeptide

Von

F. Tataruch und U. Schmidt*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 28. September 1973)

Raney-Nickel Desulfuration of Sulfur-containing Cyclic Dipeptides

Raney nickel desulfuration of 3,6-epidithio-L-prolyl-L-proline anhydride and *cis*-3,6-bis(ethylthio)-L-prolyl-L-proline anhydride yields racemic *cis*-prolyl-proline anhydride, whereas after the reaction of 3-ethylthio-L-prolyl-L-proline anhydride no inversion of configuration was observed.—During the action of Raney nickel on one asymmetric center the configuration is only retained if steric factors inhibit an inversion.

Raney-Nickel ist ein viel benütztes Reagens zur Entschwefelung organischer Schwefelverbindungen¹. Als Reaktionsmechanismus scheint heute ein Ablauf über freie Radikale gesichert zu sein². Untersuchungen über den sterischen Verlauf der Entschwefelung von optisch aktiven Thioäthern ergaben, daß in den meisten Fällen völlige Racemisierung auftritt, wenn sich der Schwefel am Asymmetriezentrum befindet³.

*Nagarajan*⁴ bestimmte die absolute Konfiguration des Acetylarnotins, eines Metaboliten aus der Reihe der 3,6-Epidithio-2,5-dioxopiperazin-antibiotika, durch Entschwefelung mit Raney-Nickel und Vergleich des *CD*-Spektrums des so erhaltenen schwefelfreien Dioxopiperazins mit dem des L-Prolyl-L-prolinanhydrids. Beiden asymmetrischen Zentren des Naturstoffmoleküls wurde danach L-Konfiguration zugeteilt. Dabei nahm man an, daß bei der Raney-Nickel-Entschwefelung an beiden Asymmetriezentren die Konfiguration erhalten bleibt und kündigte eine allgemeine Untersuchung an, die jedoch bis jetzt nicht erschienen ist.

Nach der von uns durchgeführten Synthese des 3,6-Epidithio-prolyl-prolinanhydrids⁵ aus L-Prolyl-L-prolinanhydrid sollten Kon-

* Herrn Prof. Dr. F. Hecht mit herzlichen Grüßen gewidmet.

figuration und optische Reinheit bestimmt werden. Dazu wurden das Epidisulfid **5** und einige seiner Derivate mit Nickel entschwefelt, die optische Reinheit des gebildeten Prolyl-prolinanhydrids bestimmt und mit der des zur Synthese der schwefelhaltigen Verbindung eingesetzten Prolyl-prolinanhydrids verglichen.

Das zur Entschwefelung benutzte Raney-Nickel war vorher durch kurzes Behandeln mit Essigsäure von Alkali befreit worden. Diese Säurebehandlung, bei welcher gleichzeitig die Aktivität des Katalysators geschwächt wird, war unbedingt notwendig, um eine Racemisierung des bei der Entschwefelung gebildeten Prolinanhydrids zu vermeiden. Diese ist nämlich nahezu vollständig, wenn man normales (alkalihaltiges) Raney-Nickel anwendet. Um Irrtümer auszuschließen, haben wir gleichzeitig mit den zu entschwefelnden Verbindungen auch aktives L-Prolyl-L-prolinanhydrid mit der gleichen Katalysatorcharge behandelt und anschließend die Drehung kontrolliert. Dabei ließ sich nahezu keinerlei Aktivitätsverlust feststellen.

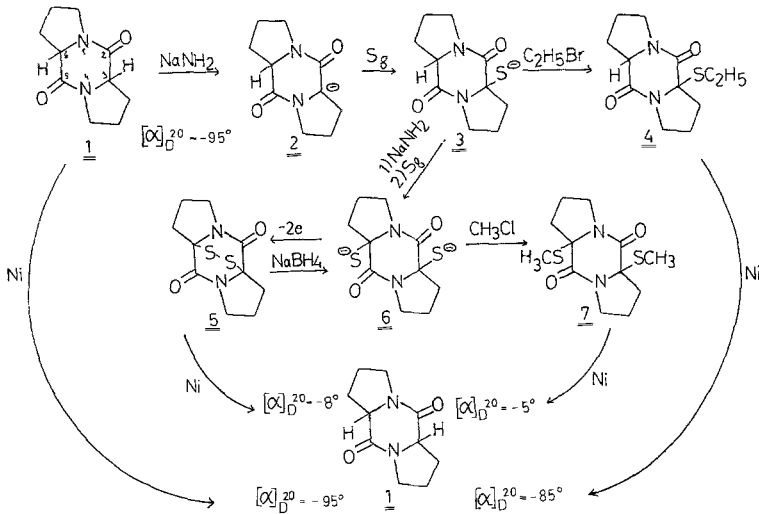
Ausgehend von einem L-Prolyl-L-prolinanhydrid (**1**) mit $\alpha = -95^\circ$ hatten wir über die unten skizzierte Reaktionsfolge den Monothioäther **4**⁶, das Epidisulfid **5** und den Dithioäther **7**⁵ hergestellt. Die Behandlung mit Raney-Nickel führte von den bifunktionellen Schwefelverbindungen **5** und **7** zu racemischem Prolyl-prolinanhydrid. Der Monothioäther **4** lieferte dagegen ein schwefelfreies Produkt, das nur etwa 10% Drehungsverlust aufwies gegenüber dem L-Prolyl-L-prolinanhydrid, das zur Synthese des Thioäthers eingesetzt war.

Diese Ergebnisse lassen sich nur so deuten:

Der Monothioäther **4** und das Mercaptid **3** sind von praktisch der gleichen optischen Reinheit wie das Ausgangsmaterial **1**, denn von **1** über **2** und **3** nach **4** und von dort wieder nach **1** war nur etwa 10% Drehungsverlust beobachtet worden. Dieser Befund stimmt mit unseren früheren Beobachtungen über die optische Stabilität des Monocarbaniions **3** überein⁶. Bei der Raney-Nickel-Entschwefelung des Monomercaptids **4** bleibt somit — wie bei allen Reaktionen des Prolyl-prolinanhydrids — an nur einem Asymmetriezentrum in nicht alkalischem Milieu die Konfiguration erhalten. Man kann das mit der thermodynamischen Stabilität des *cis*-Prolyl-prolinanhydrids — bei der Racemisierung nur eines der beiden Asymmetriezentren müßte ja ein *trans*-Prolyl-prolinanhydrid entstehen — oder mit der hohen asymmetrischen Induktion durch das zweite, nicht betroffene Asymmetriezentrum deuten.

Von gleicher optischer Reinheit wie **4** müssen aber die beiden *cis*-Derivate **5** und **7** sein, denn bei der Substitutionsreaktion an der Monoschwefelverbindung **3** unter Bildung von **5** und **7** kann sich in 3-Stellung die Konfiguration nicht mehr ändern, und die in 6-Stellung ist

bei den *cis*-Verbindungen durch die Konfiguration der 3-Stellung bestimmt. Die optische Reinheit der Dithioverbindung **5** ist also annähernd gleich der des eingesetzten Prolyl-prolinanhydrids. Die *CD*-Kurve⁸ von **5** ($\Delta \epsilon_{233} = -1,28$, $\Delta \epsilon_{262} = +0,45$) entspricht in der Richtung der natürlichen Verbindungen^{4, 7}. Der niedrige Drehungswert des aus den Schwefelverbindungen **5** und **7** erhaltenen Prolyl-prolinanhydrids läßt sich also nur durch die Racemisierung an den beiden Asymmetriezentren bei der Entschwefelung erklären.



Bei der Raney-Nickel-Behandlung von Verbindungen mit schwefelhaltigen Substituenten an einem Asymmetriezentrum bleibt die Konfiguration also nur erhalten, wenn sterische Faktoren (z. B. Steifheit des Ringsystems) ein Umklappen verhindern.

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 Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

10 g der Nickel—Aluminium-Legierung werden wie unter ⁹ beschrieben, behandelt. Nach dem Absetzen wird 3mal mit je 100 ml Wasser, dann mit 100 ml absol. Äthanol und 75 ml absol. Äther gewaschen. Anschließend schüttelt man den Katalysator 3 Min. mit 100 ml eines Gemisches aus Eisessig und Ac_2O (9 : 1) und wäscht 2mal mit je 100 ml Äthanol nach.

Die so erhaltene Katalysatormenge wird in 50 ml Äthanol suspendiert und zu 500 mg der zu entschwefelnden Verbindung gefügt, wobei Gasentwicklung einsetzt. Anschließend wird 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand in $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen. Zur Entfernung von Spuren gelöster Nickelsalze wird einmal kurz mit 5 ml 0,01*n*-HCl durchgeschüttelt. Nach Trocknen der org. Phase und Absaugen des Lösungsmittels im Vak. erhält man *cis*-Prolyl-prolinanhydrid als kristallinen Rückstand, dessen Drehung bestimmt wird.

Literatur

- ¹ G. R. Pettit und E. E. van Tamelen, *Org. React.* **12**, 356 (1962).
- ² H. Hauptmann und B. Wladislaw, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 707 (1952).
- ³ W. A. Bonner, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 1034 (1952).
- ⁴ R. Nagarajan, N. Neuss und M. M. Marsh, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 6517 (1968).
- ⁵ E. Öhler, H. Poisel, F. Tataruch und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **105**, 635 (1972).
- ⁶ H. Poisel und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **105**, 625 (1972).
- ⁷ H. Hermann, R. Hodges und A. Taylor, *J. Chem. Soc. [London]* **1964**, 4315.
- ⁸ Wir danken Herrn Dr. A. F. Beecham/CSIRO für die Aufnahme der CD-Kurve.
- ⁹ Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1967, Reagenzienanhang.