

ZUR STEREOSPEZIFISCHEN CYCLISIERUNG
 VON TRIPEPTIDESTERN MIT ZWEI ASYMMETRIEZENTREN

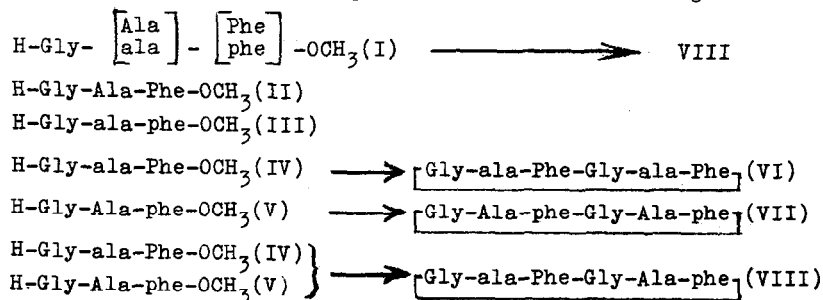
Hans Brockmann und Meinhard Springorum

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 9 February 1965)

Aus einer Lösung von Glycyl-D, L-alanyl-D, L-phenylalanin-methyl-
 ester (I) (Gemisch aus II, III, IV und V) in methanol. Ammoniak scheidet
 sich innerhalb von 3-4 Tagen in etwa 7 proz. Ausbeute ein in Salzsäure
 und wäßr. Alkalihydroxid unlösliches Kristallisat ab ¹⁾. Es hat die
 Konstitution eines Cyclo-glycyl-alanyl-phenylalanyl-glycyl-alanyl-
 phenylalanyl ²⁾, von dem 10 Stereoisomere möglich sind. Daß dieses
 Kristallisat nicht ein Gemisch einiger oder aller Stereoisomere ist,
 sondern die reine meso-Verbindung VIII, haben wir auf folgendem Wege
 bewiesen.

Alle zehn Zweier-Kombinationen der vier stereoisomeren Tripeptid-
 ester II, III, IV und V, d.h. II, III, IV und V für sich allein (entsprechend
 den Kombinationen II+II, III+III, IV+IV, V+V) sowie äquimolare Gemische
 aus II+III, II+IV, II+V, III+IV, III+V, IV+V wurden unter gleichen Be-
 dingungen wie I der Einwirkung von methanol. Ammoniak ausgesetzt.



Aus den Ansätzen IV+IV bzw. V+V waren nach 3 Wochen in 28 proz. Ausbeute die spiegelbildisomeren Cyclohexapeptide VI ($[\alpha]_D^{20} : +10,1^\circ \pm 1^\circ$, Dimethylsulfoxid) bzw. VII ($[\alpha]_D^{20} : -9,8^\circ \pm 1^\circ$, Dimethylsulfoxid) auskristallisiert, die sich im IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm³⁾ von dem aus I gewonnenen Cyclohexapeptid unterscheiden. Wie dieses sind sie in den gebräuchlichen, organischen Solvenzien ebenso wie in Salzsäure und wäßr. Alkalihydroxid praktisch unlöslich.

Aus Ansatz IV+V kristallisierte innerhalb von 4 Tagen in 7 proz. Ausbeute eine in Salzsäure und wäßr. Alkalihydroxid unlösliche Fraktion A ($C_{28}H_{34}N_6O_6$, enthaltend 2 Mol Glycin, Alanin und Phenylalanin) und aus deren Filtrat innerhalb von 3 Tagen in gleicher Ausbeute eine zweite (B) gleicher Zusammensetzung. Eine dritte fiel innerhalb einer weiteren Woche aus dem Filtrat von B aus.

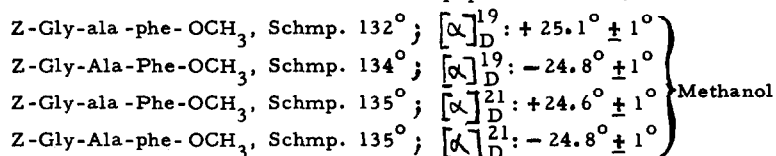
Fraktion A unterscheidet sich im IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm von den Antipoden VI und VII und muß demnach die meso-Verbindung VIII sein. Denn außer dieser sowie VI und VII kann in Ansatz IV+V kein anderes Cyclohexapeptid entstehen. Und da Fraktion A das gleiche IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm hat wie das aus I erhaltene Cyclohexapeptid, ist dieses ebenfalls die meso-Verbindung VIII. Fraktion B – im Debye-Scherrer-Diagramm verschieden von A sowie den Antipoden VI und VII bzw. deren Racemat – ist offenbar ein Gemisch aus VIII und dem Racemat VI+VII.

Aus den übrigen 7 Ansätzen hatte sich auch nach 3 Monaten nichts abgeschieden. Ihre Verdampfungsrückstände lösten sich in Wasser und zeigten im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G ; a) Chloroform/Aceton 4 : 1 ; b) Cyclohexan/Äthylacetat 1 : 1 ; c) Chloroform/Methanol 9 : 1) keine mit Morin sichtbar werdenden Zonen⁴⁾. Bei allen diesen Tripeptidester-Kombinationen verläuft die dimerisierende Cyclisierung offenbar zu langsam, um mit der Tripeptid-amid- bzw. Hexapeptid-amid-Bildung konkurrieren zu können.

Daß sich unter unseren Versuchsbedingungen aus den zehn Kombinationen von II, III, IV und V nur drei der zehn möglichen Cyclohexapeptide bilden, ist das erste Beispiel für stereospezifische, dimerisierende

Cyclisierung eines Tripeptidesters mit zwei ⁵⁾ Asymmetriezentren.

Zur Synthese von II, III, IV und V wurde D- bzw. L-Phenyl-alanin-methylester mit Benzyloxycarbonyl-D-alanin-azid bzw. dessen Antipoden gekuppelt. Alle vier Dipeptid-Derivate kristallisierten aus Äthylacetat. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylcarbonyl-gruppe lieferte die Dipeptidester, und deren Kupplung mit Benzyloxycarbonyl-glycin-azid die vier aus Methanol kristallisierenden Tripeptid-Derivate :



Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-gruppe (Z) führte zu II, III, IV und V, deren Hydrochloride aus Methanol kristallisierten.

References

1. H. Brockmann, H. Tummes und F.-A. v. Metzsch, *Naturwissenschaften* 41, 37 (1954); H. Tummes, Dissertation, Göttingen 1951; F.-A. v. Metzsch, Dissertation, Göttingen 1955.
2. H. Brockmann und M. Springorum, *Naturwissenschaften* 49, 514 (1962).
3. SEEMANN-Kamera, Durchmesser 57.3 mm, Cu-K_α-Strahlung. Die Messungen verdanken wir Herrn Dr. E. Schwarzmann und Frl. B. Gotthardt, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen.
4. P. Schellenberg, *Angew. Chem.* 74, 118 (1962).
5. Erste stereospezifische Cyclisierung eines Tripeptidesters mit einem Asymmetriezentrum, R. Schwyzer und Aung Tun-Kyi, *Helv. chim. Acta* 45, 859 (1962).