

ZUR CYCLISIERUNG STEREOISOMERER HEXAPEPTIDE

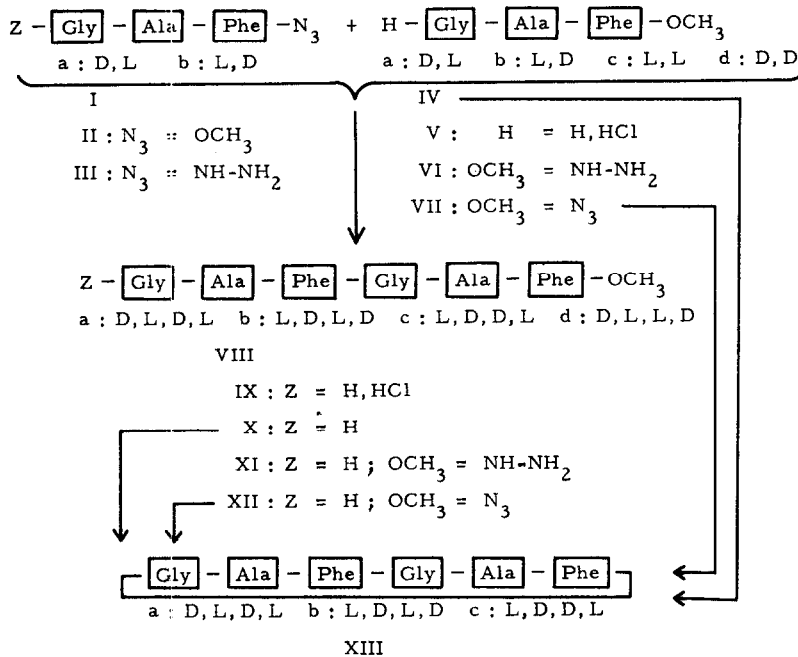
Hans Brockmann und Knut Zellerhoff

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 19 May 1965)

Einwirkung von methanol. Ammoniak auf die zehn Zweier-Kombinationen der stereoisomeren Glycyl-alanyl-phenylalanin-methylester IVa, IVb, IVc und IVd führt nur bei den Kombinationen IVa + IVa, IVb + IVb, IVa + IVb zu cyclischen Hexapeptiden ¹⁾. Aus IVa bzw. IVb erhielt man in 28 proz. Ausbeute die kristallisierten Antipoden XIIIa bzw. XIIIb; aus der Reaktionslösung von IVa + IVb schied sich zunächst kristallisierte meso-Verbindung XIIIc ab und dann ein Gemisch aus XIIIa, XIIIb und XIIIc ¹⁾.

Die Cyclohexapeptide (XIIIa, XIIIb, XIIIc) entstehen zweifellos aus Hexapeptidestern der Konstitution X und diese ihrerseits durch Kondensation von 2 Moll. Tripeptidester. Ist die Kondensationsgeschwindigkeit bei allen Paaren annähernd gleich ²⁾, so wäre die Beobachtung, daß sich aus den zehn Zweier-Kombinationen nur drei von zehn formal möglichen Cyclohexapeptiden bilden, ein weiteres Beispiel dafür, daß die Cyclisierung stereoisomerer Hexapeptide stereospezifisch verläuft ^{3, 4)}, d.h. davon abhängt, in welchem Ausmaß sich Konformationen einstellen, in denen Amino- und aktivierte Carboxygruppe miteinander reagieren können ^{4, 5)}. Unter unseren Versuchsbedingungen ist das nur bei vier (Xa, Xb, Xc, Xd) von sechzehn stereoisomeren Hexapeptidestern der Fall. Bei den übrigen sind Ringschluß ermöglichende Konstellationen offenbar so wenig begünstigt, daß hier andere Reaktionen der Cyclisierung den Rang ablaufen (z.B. die Bildung des Hexapeptidamides).



Um zu sehen, wie weit die Cyclisierungsgeschwindigkeit der Hexapeptidester Xa, Xb und Xc von ihrer Konfiguration abhängt, haben wir sie unter gleichen Bedingungen wie die Tripeptidester ¹⁾ mit methanol. Ammoniak behandelt. Nach 48 stdg. Ammoniak-Einwirkung lagen die Ausbeuten an umkristallisiertem XIIIa, XIIIb und XIIIc bei 20-22 Proz. d. Th.. Im Gegensatz dazu erhielten wir die meso-Verbindung XIIIc nach Umkristallisieren aus Dimethylsulfoxid/Wasser in 71 Proz. und die kristallisierten Antipoden XIIIa und XIIIb in 30-33 Proz. Ausbeute, als die drei Hexapeptide in Form ihrer Azide XIa, XIb und XIc cyclisiert wurden.

XIIIa und XIIIb stimmten in spezif. Drehung, IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm ⁶⁾ mit den aus IVa bzw. IVb gewonnenen Präparaten ¹⁾ überein; ein weiterer Beweis für deren Konstitution und Konfiguration.

Die meso-Verbindung XIIIc war laut IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm identisch mit dem aus Glycyl-D, L-alanyl-D, L-phenylalanin-methylester dargestellten Cyclopeptid^{1, 7)}, für das damit die Konstitution und Konfiguration durch eine eindeutig verlaufende Synthese bestätigt ist.

Dimerisierende Cyclisierung der Tripeptid-azide VIIa und VIIb lieferte die Antipoden XIIIa und XIIIb in 16 bzw. 15 proz. Ausbeute.

Ausgangsmaterial für die Synthese der noch nicht beschriebenen Hexapeptide⁸⁾ waren die Carbobenzoxy-glycyl-alanyl-phenylalanin-methylester IIa und IIb¹⁾, deren katalytische Hydrierung in Methanol/Salzsäure die kristallisierten Esterhydrochloride Va und Vb lieferte. Va, Schmp. 185° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} : + 35^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.036, Wasser). Vb, Schmp. 185° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} : - 36^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.030, Wasser).

Umsetzen von IIa und IIb mit Hydrazinhydrat gab in 84-88 proz. Ausbeute die kristallisierten Hydrazide IIIa und IIIb.

IIIa, Schmp. 206°, $[\alpha]_D^{20} : + 28.3^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.014, n HCl).

IIIb, Schmp. 205°, $[\alpha]_D^{20} : - 29.3^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.016, n HCl).

6 mMol IIIa und IIIb verwandelte man in methanol. Salzsäure mit Amylnitrit in die Azide Ia und Ib, kuppelte diese mit 6 mMol IVa bzw. IVb und erhielt in 80 proz. Ausbeute die kristallisierten Carbobenzoxy-hexapeptid-methylester VIIIa, VIIIb, VIIIc und VIIIId.

VIIIa, Schmp. 213-215°, $[\alpha]_D^{20} : + 32.1^\circ \pm 0.1^\circ$

VIIIb, Schmp. 213-215°, $[\alpha]_D^{20} : - 33.3^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.015, Methanol)

VIIIc, Schmp. 182-183°, $[\alpha]_D^{20} : - 9.8^\circ \pm 0.1^\circ$

VIIIId, Schmp. 181-183°, $[\alpha]_D^{20} : + 9.2^\circ \pm 0.1^\circ$

Die durch katalytische Hydrierung in methanol. Salzsäure aus VIIIa, VIIIb und VIIIc erhaltenen Hexapeptidester-hydrochloride IXa, IXb und IXc lieferten mit überschüssigem Hydrazinhydrat in absol. Äthanol die amorphen Hydrazide XIa, XIb und XIc. XIc, $[\alpha]_D^{20} : + 0.9^\circ \pm 0.05^\circ$ (c = 0.005 in 0.5n HCl) war im Gegensatz zu XIa und XIb in Methanol schwer löslich. XIa, $[\alpha]_D^{20} : + 39.0 \pm 0.2^\circ$ (c = 0.024 in 0.2n HCl). XIb, $[\alpha]_D^{20} : - 40.0^\circ \pm 0.2^\circ$ (c = 0.020 in 0.2n HCl).

Zur Cyclisierung setzte man die drei Hydrazide in 0.33n HCl bei 0 - 3° mit Natriumnitrit um, verdünnte nach 30 Min. mit Wasser auf das 45 fache, gab festes Natriumhydrogencarbonat hinzu und rührte 2 Tage bei Raumtemperatur. Die ausgefallenen, nach Einengen der Reaktionslösung abfiltrierten Cyclohexapeptide XIIIa, XIIIb und XIIIc kristallisierten aus Dimethylsulfoxid/Wasser in feinen Nadeln.

Zur dimerisierenden Cyclisierung von VIIa und VIIb wurden Va und Vb in Methanol mit Hydrazinhydrat in die kristallisierten Hydrazide VIa und VIb überführt (Ausbeute 84-86 Proz.d. Th.). VIa, Schmp. 196-198°, $[\alpha]_D^{20} : + 14.2^\circ \pm 0.1^\circ$ (c = 0.010, Methanol). VIb, Schmp. 195-198°, $[\alpha]_D^{20} : - 14.7^\circ \pm 0.1^\circ$ (C = 0.012, Methanol). Die Hydrazide setzte man in 0.5n HCl mit Natriumnitrit um, verdünnte nach 30 Min. mit Wasser aufs 40 fache, machte mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und filtrierte die ausgefallenen Cyclopeptide nach 2 Tagen ab.

REFERENCES

1. H. Brockmann und M. Springorum, Tetrahedron Letters 1965, 837 ; M. Springorum, Dissertat. Göttingen 1963.
2. Was wahrscheinlich ist, wenn keine "Vororientierung" von 2 Mol. Tripeptidester eintritt. Vergl. R. Schwyzer, B. Iselin, W. Rittel und P. Sieber, Helv. Chim. Acta 39, 872 (1956) ; R. Schwyzer, J. P. Carrión, B. Gorup, H. Nolting und Aung Tun-Kyi, Helv. Chim. Acta 47, 441 (1964).
3. Zur stereospezifischen Cyclisierung von Hexapeptidestern vergl. R. Schwyzer und Aung Tun-Kyi, Helv. Chim. Acta 45, 859 (1962) ; P. M. Hardy, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, Tetrahedron 19, 95 (1963).
4. Stereospezifische Cyclisierung von Tetradepsipeptiden zu cyclo-Tetradepsipeptiden und cyclo-Octadepsipeptiden, Yu. A. Ovchinnikov, V. Ivanov, A. A. Kiryushkin und M. M. Shemyakin, Doklady Akademii Nauk SSSR 153, 122 (1963) ; Englische Übersetzung : 153, 896 (1963).

5. Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. A. Kiryushkin und M. M. Shemyakin, Doklady Akademii Nauk SSSR 153, 1342 (1963) ; Englische Übersetzung : 153, 1040 (1963).
6. Die Aufnahmen verdanken wir Herrn Dr. E. Schwarzmann und Frl. G. Richter, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen.
7. H. Brockmann, H. Tummes und F. A. v. Metzsch, Naturwissenschaften 41, 37 (1954); H. Brockmann und M. Springorum, Naturwissenschaften 49, 514 (1962).
8. VIII (Stereoisomeren-Gemisch) sowie VIIIId wurden zuerst von M. Springorum, Dissertat. Göttingen 1963, dargestellt.