

TH. WIELAND, Frankfurt/M.: Über S-Aminoacyl-Verbindungen.

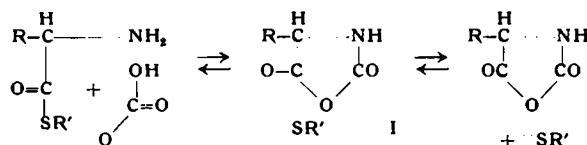
S-α-Aminoacyl-Verbindungen lassen sich auf folgenden Wegen synthetisieren:

1.) Aus Aminosäurechlorid-hydrochloriden und Mercaptanen beim Erhitzen ohne Lösungsmittel. Man erhält so z. B. Aminoacylthiophenol-hydrochloride, die ihren Aminosäure-Rest in wäßriger oder alkoholischer Lösung auf empfindlichere Mercaptane (z. B. Cysteinpeptide) übertragen.

2.) Aus Carbobenzoxy-aminosäuren + Mercaptanen nach der „Anhydrid-Methode“ und nachfolgender Abspaltung des Cbo-Rests mit HBr-Eisessig (Schwyzer).

3.) Aus Glyoxalen + NH₃ und Mercaptanen. Hierbei treten die S-Aminoacyl-Verbindungen als Zwischenprodukte auf.

4.) Aus inneren Carbaminsäure-anhydriden + Mercaptanen in alkalisch-wäßriger Lösung bei 0 °C (mit K. E. Euler). Diese Darstellungsweise stellt die Umkehrung der Zerfallreaktion dar, die nur die α-Aminoacyl-Verbindungen von Mercaptanen in Gegenwart von Bicarbonat erleiden, und die eingehend spektrophotometrisch untersucht wurde (mit H. U. Lang und R. Lambert). Neben einer gesteigerten Hydrolyse beobachtet man auch Aminolyse (Peptid-Synthese), wenn HCO₃⁻ zugegen ist. Zur Erklärung dieser katalytischen Wirkung wird das Auftreten einer cyclischen, reaktionsfähigen Verbindung vom Typ eines gebundenen Leuchsschen Körpers (I) postuliert,



der rasch mit Wasser oder -NH reagieren oder zum Leuchsschen Körper + Mercaptan zerfallen kann. Die Umkehrung dieses Zerfalls ist die oben unter 4.) genannte Synthese.

Bei der Reaktion von I mit Amino- oder Imino-Gruppen spielen der räumliche Abstand sowie die Substituenten eine wesentliche Rolle. Am raschesten reagiert eine im 5-Ring-Abstand befindliche NH₂-Gruppe, am langsamsten NH-CO-CH₃. Die eventuelle Bedeutung der Reaktion des in allen Zellen vorhandenen HCO₃⁻ mit „aktivierten“ Aminosäuren sowie die Funktion des Carboxylat-Rests als mögliche schützende Gruppe bei der biologischen Peptid-Synthese werden diskutiert.

L. COHEN und B. WITKOP, Bethesda, Md. (USA): Transannulare Reaktionen der Peptid-Gruppe.

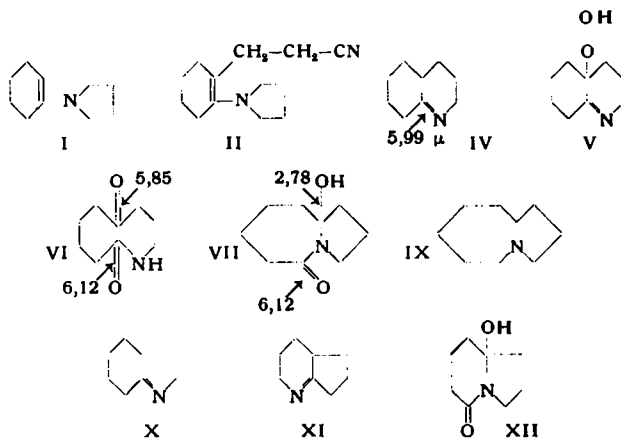
Das Kondensationsprodukt (I) von Cyclohexanon und Pyrrolidin läßt sich nach Stork²³⁾ mit Acrylonitril zu II umsetzen, das sich mit LiAlH₄ zum Amin III reduzieren läßt. Die Abspaltung des Pyrrolidin-Restes unter milden Bedingungen führt zu Δ¹(⁸)-Octahydrochinolin IV, einer farblosen Flüssigkeit, die ohne katalytische Zusätze an der Luft leicht Sauerstoff aufnimmt und dabei zum kristallinen Hydroperoxyd V erstarrt. IV existiert als reines Imin ohne Anzeichen für ein Gleichgewicht mit dem tautomeren Enamin. Auch in zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fällen, so beim Hexahydroindol²⁴⁾, bei den Iminen des Hydratropaldehyds²⁵⁾ und des Diphenyl-acetaldehyds²⁶⁾, beim Dehydrobuten²⁷⁾ und vielen anderen angeblichen Enaminen hat die Ultrarot-Spektrophotometrie ergeben, daß die Imin- (oder bei den Salzen und Betainen Imonium-)Formen gegenüber den tautomeren Enaminen begünstigt oder meistens allein existenzfähig sind.

Bei V tritt in polaren Lösungsmitteln (CHCl₃, H₂O) eine säure-katalysierte Umlagerung doppelter Art ein. Wie sich im UR-Spektrophotometer *in situ* verfolgen läßt, treten zunächst zwei neue Banden bei 5,85 und 6,12 μ auf, die dem 10gliedrigen Ketoamid VI zukommen. Nach kurzer Zeit verschwindet die Carbonyl-Bande bei 5,85 μ, weil sich nämlich in einer zweiten Umlagerung die Imide-Gruppe des Peptid-Elementes >NH-CO- an die Carbonyl-Funktion anlagert unter Bildung des neuartigen Alkamids (d. h. Alkamin mit Amid-Stickstoff) VII. Die besonderen räumlichen Verhältnisse des 10gliedrigen Ringes haben also dem sonst nicht-basischen Stickstoff der Peptid-Gruppe Basizität und Reaktionsfähigkeit verliehen. Solche transannularen (oder besser Näherungs-)Effekte, die hier am einfachsten Modell auftraten, sind bei dem Peptid-Anteil der Mutterkornalkaloide²⁸⁾ (Addition

des Peptid-Stickstoffes an das Carbonyl einer Lacton-Gruppe) sowie bei cyclischen Peptiden (Gramicidin, Bacitracin usw.) beobachtet worden. Inwieweit die Addition oder Beeinflussung von zwei Peptid-Gruppen in Ringen mittleren Umfangs geht, ist z. Z. Gegenstand der Untersuchung, die für die Chemie cyclischer Peptide und möglicherweise der Proteine, die nach dem Bauprinzip der α-Helix aufgebaut sind, von Bedeutung sein wird.

Der Beweis für die Struktur von VII wurde durch zwei stufenweise Reduktionen geführt. Die Hydroxyl-Gruppe ließ sich durch katalytische Reduktion zu VIII entfernen. Weitere energiereiche Reduktion mit LiAlH₄ ergab das bereits bekannte bicyclische Amin IX.

Für den Mechanismus und die sterische Beeinflussung von radikalischen Autoxydationen ist bemerkenswert, daß X sich gegen Sauerstoff stabil erwies, während das isomere Imin XI leicht Sauerstoff aufnahm und über das Hydroperoxyd XII ergab.



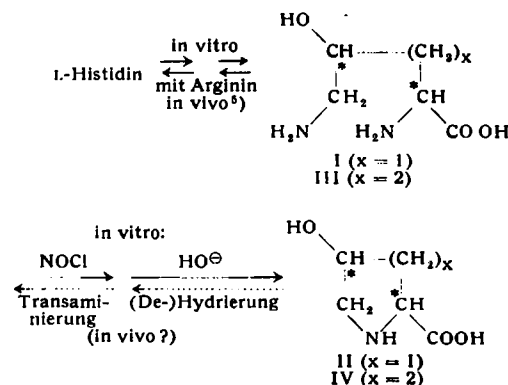
[VB 726]

GDCh-Ortsverband Frankfurt

am 15. Juli 1955

B. WITKOP, Bethesda, Maryland (USA): Umwandlungen offener und cyclischer Oxyaminosäuren¹⁾.

Die vorliegenden Anzeichen, daß die physiologische Alterung von Kollagen (und Keratin) eine partielle Racemisierung sowie Polymerisierung (durch Vernetzung von Peptidketten) darstellt, veranlassen die genauere Untersuchung der beiden Oxyaminosäure-Paare: γ-Oxy-ornithin (noch nicht in der Natur aufgefunden) (I) und Oxyprolin (II) sowie δ-Oxylysine (mit II regelmäßiger Baustein von Kollagen) (III) und 5-Oxyproline (jüngst in Pflanzen aufgefunden^{2,3)}) (IV). Wie Th. Beiler fand, lassen sich die bei der katalytischen Hydrierung von N,N-α,δ-Dibenzoyl-γ-keto-ornithin-methylester (aus L-Histidin-methylester durch Bamberger-Spaltung) entstehenden diastereoisomere Lactone des L-N,N-α,δ-Dihexahydro-benzoyl-γ-oxyornithins⁴⁾ durch fraktionierte Kristallisation trennen und zu den freien Lacton-dihydrochloriden verseifen, die durch weitere Säureeinwirkung leicht am



¹⁾ Erscheint demnächst als Beitrag zu dem Symposium über natürliche Heterocyclen, abgehalten von der Chemical Society (London) in Exeter vom 13.-15. Juli 1955, als Special Publication No. 3.

²⁾ Virtanen u. Kari, Acta chem. Scand. 8, 1290 [1954]; vgl. a. diese Ztschr. 67, 385 [1955].

³⁾ Cohen, Irreverre, Piez, Witkop u. Wolff, Science, im Druck.

⁴⁾ Vgl. Langenbeck u. Huischenreuter, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 182, 305 [1929].

²³⁾ G. Stork, R. Terrell u. J. Szmuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954].

²⁴⁾ F. E. King, D. M. Bovey, K. G. Mason u. R. L. St. D. Whitehead, J. chem. Soc. [London] 1953, 250.

²⁵⁾ A. Seher, Arch. Pharmaz. 284, 371 [1951].

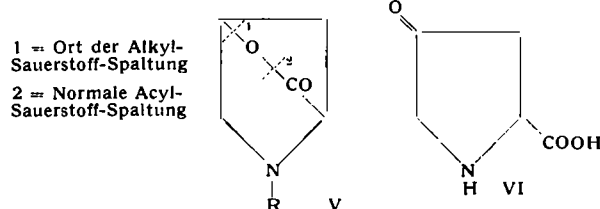
²⁶⁾ W. Krabbe, A. Seher u. E. Polzin, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1892 [1941].

²⁷⁾ H. Wieland u. Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 528, 234 [1937].

²⁸⁾ A. Stoll, Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe, Springer-Verlag Wien 1952, Bd. 9, S. 134.

α -Kohlenstoffatom epimerisiert werden (Enolisierung des Lactons) und die in wäßriger Lösung starke Mutarotation zeigen. Die Geschwindigkeit der Mutarotation war der Bildung einer freien Carboxyl-Gruppe (Öffnung des Lacton-Ringes) proportional, wie sich durch Entwicklung von CO_2 bei der Reaktion mit Chloramin T manometrisch feststellen ließ. Eine etwaige Alkyl-Sauerstoff-Spaltung bei der Lactonöffnung kann höchstens im Rahmen der Fehlergrenze (3–5 %) der analytischen Methode (Dowex-50) liegen. Die enzymatische Transaminierung mit Rattenleber-Präparaten (A. Meister) und Glyoxalat (nicht Glutaminat) ergab deutlich mehr Glycin als die nichtenzymatischen Blindversuche. Die Überführung der beiden α - γ -Oxyornithine in die Gemische der vier D- und L-(allo-)Oxyproline durch Basen-katalysierten Ring-schluß des durch Einwirkung von Nitrosylchlorid erhältlichen Gemisches der α - und δ -Chloro-oxyaminosäuren ermöglichte die Zuordnung des asymmetrischen γ -Kohlenstoffatoms in den beiden α - γ -Oxyornithinen zur D- und L-Glycerinaldehyd-Reihe und ist gleichzeitig die Umkehrung der kürzlich beschriebenen Biosynthese des Histidins aus Oxyprolin und Arginin bei der Incubation mit Leberschnitten in Gegenwart von Magnesium-Ionen und ATP⁵).

A. A. Patchett gelang es, zwei neue und lange gesuchte Derivate des Oxyprolins darzustellen: die Lactone (V, R=H, aus V, R=C₆H₅CH₂OCO) der allo-Oxyprolin-Reihe, bei denen die Anwendung von Hudsons Regel zur L_G-Konfiguration am Kohlenstoffatom 4 in L-Oxyprolin führt, und das γ -Ketoprolin (VI).



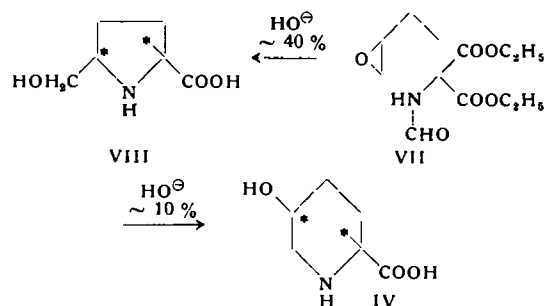
Bei V wurde die Öffnung des Lacton-Rings, die unter den angewandten Bedingungen ohne nennenswerte Polymerisation eintritt, in wäßrigen Pufferlösungen zwischen pH 1–12 verfolgt, wobei die Analyse mit Dowex-50 zeigte, daß etwaige, in die normale

⁵) Uematsu, Ando u. Uchida, Seikagaku, J. Biochem. [Japan] 26, 386 [1954].

Oxyprolin-Reihe führende Alkyl-Sauerstoff-Spaltung zu weniger als 1 % eintritt. Eine neue Art von Peptid-Synthese ermöglicht die Öffnung solcher Oxyaminosäure-lactone mit Benzylestern von Aminosäuren, eine Reaktion, die für die Synthese von allo-Oxyprolin-Peptiden wie z. B. des Phalloidins, von Wichtigkeit zu werden verspricht. Das γ -Ketoprolin ist nur als Salz beständig. In freier Form kondensiert und polymerisiert es sich sofort, wobei angenommen wird, daß neben Aldol-Kondensationen und nachfolgender Wasserabspaltung z. T. auch Michael-Kondensationen der ketten-tautomeren Mannich-Basen, welche Derivate des Vinylmethylketons darstellen, möglich sind.

Die Reaktion von δ -Oxylysin mit NOCl ergab (neben über 90 % polymerem Material) das Gemisch der α - und ϵ -Chloro-oxyaminosäuren, die mit Base zum Gemisch der beiden diastereoisomeren 5-Oxypeicolinsäuren (IV) ringgeschlossen wurden, das nach einem von K. Piez entwickelten Verfahren in die Komponenten getrennt wurde (Dowex-50)⁶). Die natürliche Aminosäure IV, die mit der neuen Methode auch aus Datteln isoliert wurde, haftete genau wie natürliches Oxyprolin weniger fest an Dowex als die allo-Isomeren³).

Eine Synthese der neuen Oxyaminosäure gelang C. M. Foltz, als er 2-(3',4'-Epoxybutyl)-2-formamidomalonsäure-diäthylester (VII) mit Alkali digerierte. Die Analyse des Reaktionsgemisches



ergab etwa 5 % normale und 5 % allo-Form von IV, je etwa 20 % der stereoisomeren 5-Oxymethylproline (VIII)⁶ neben einer erheblichen Menge der Dioxyaminosäure. [VB 724]

⁶) Diese Verbindung oder ein Isomeres davon wurde kürzlich aus dem Holz von Apfelbäumen isoliert; Urbach, Nature [London] 175, 171 [1955].

Rundschau

Über die Wirkung von Additiven auf die Acetylen-Flamme berichten M. S. B. Munson, E. A. Westbrook und R. C. Anderson. Danach beeinflusst Schwefeldioxyd die Flammgeschwindigkeit nicht, während Äthylenoxyd und Benzol sie herabsetzen. Brom- und Chlorwasserstoff und freies Brom bringen die Flamme zum Erlöschen, freies Chlor steigert die Verbrennungsgeschwindigkeit etwas. Methylchlorid und halogenierte Methyl-Gruppen bleiben ohne Einfluß, 1-Chlor-propin-1 und 1-Brom-propin-1 erhöhen die Flammgeschwindigkeit stark. Man darf daraus schließen, daß Ersatz von Acetylenwasserstoff durch Halogen die Flammgeschwindigkeit vergrößert. (Abstr. 128th Meeting Amer. chem. Soc. 1955, 6 K, 18). —Gä. (Rd 684)

Fluor-Kohlenstoff-Derivate des Schwefelhexafluorids synthetisierten W. A. Severson, T. J. Brice und R. I. Coon. Folgende Verbindungen wurden durch elektrochemische Fluorierung entspr. organischer Ausgangssubstanzen gewonnen: (C₄F₉)₂SF₆; C₄F₉SF₅; F₄S—C₂F₄OCF₂CF₂; C₂F₅OC₂F₄SF₆; C₂F₅SF₄C₂F₄COF und F₅SC₂F₄COF. Die perfluorierten SF₆-Derivate sind bis 400 °C thermisch stabil. Reduktion gelingt durch 6 h Erhitzen im Autoklaven mit alkoholischer Kalilauge bei 125 °C. Aus F₄SC₂F₄OCF₂CF₂ entsteht so HC₂F₄OCF₂H in 45 % Ausbeute. Pyrolyse von (C₄F₉)₂SF₆ im Nickelrohr bei 550 °C liefert fast nur n-C₈F₁₈, mit Brom dagegen bei 58 % Ausbeute C₄F₈Br. (Abstr. 128th Meeting Amer. chem. Soc. 1955, 35 M, 94). —Gä. (Rd 686)

Smog und Ozon. Dieses Problem untersuchen in Los Angeles A. J. Haagen-Smit, Margaret M. Fox, F. E. Littman, H. W. Ford und N. Endow. Bei der photochemischen Oxydation von Kohlenwasserstoffen und deren Oxydationsprodukten (Säuren, Aldehyde, Ketone und Alkohole) in Gegenwart von Stickstoff-Oxyden wird Ozon gebildet. Entstehung und Vorkommen des Ozons und des „Smogs“ gehen parallel. Es wird angenommen, daß Ozon bei jenen Reaktionen eine Rolle spielt, die für das Auftreten des „Smogs“

verantwortlich sind. Untersuchungen an Luftproben zu verschiedenen Tageszeiten zeigen, daß z. B. Nachtluft, die normalerweise kein Ozon enthält, durch Bestrahlung Ozon-haltig wird. Diese Tatsache ist jedoch noch an das Vorkommen organischer Substanzen, hauptsächlich Kohlenwasserstoffe und an Stickstoffoxyde gebunden, wie spektroskopische und chemische Untersuchungen beweisen. Als Mechanismus der Ozon-Bildung wird die Photolyse des Stickstoff-dioxydes diskutiert, unterstützt durch katalytische Oxydation des Stickoxydes durch molekularen Sauerstoff, wobei die organischen Verbindungen als Katalysatoren wirken. (Abstr. 128th Meeting Amer. chem. Soc. 1955, 20 R, 47, 49). —Gä. (Rd 694)

Die Verunreinigungen der Luft durch Benzin-Verbrennungsgase untersuchten P. P. Mader, M. W. Heddon, M. G. Eye und W. J. Hamming. Ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit mittelständiger Doppelbindung und α -Olefine mit einer Seitenkette am C₂-Atom bilden bei Bestrahlung mit UV-Licht und Sonnenlicht Aldehyde, organische Peroxyde, Carbonsäuren und Ozon. Chromatographische Fraktionierung und IR-Analyse der Produkte der katalytischen und thermischen Benzin-Cracking zeigen eine wesentliche Zunahme dieser reaktiven Olefine in den derzeitigen Treibstoffen im Vergleich zu den thermischen gecrackten Treibstoffen. (Abstr. 128th Meeting Amer. chem. Soc. 1955, 26 R, 62). —Gä. (Rd 693)

Über Hydrazonium-trihalogenide und eine neue Synthese von Säurechloriden berichtet L. A. Carpino. Benzoylazo-benzylformiat (I) C₆H₅CON=NCOOCH₂C₆H₅ liefert in Eisessig mit HBr ein instabiles Tribromid (II) C₆H₅CONH·NH₃·X (X = Br₃), das in Eis-Wasser in Benzoesäure, Benzoylbromid, 1,2-Dibenzoylhydrazin und Benzoyl-hydrazonium-bromid zerfällt. Außerdem entstehen gasförmige Zerfallsprodukte. Nimmt man die Zersetzung in Gegenwart eines weiteren Mols Brom vor, so kann mit 48 % Ausbeute Benzoylbromid isoliert werden. Die Bildung von II aus I kommt wahrscheinlich durch Reduktion und Spaltung mit