

Dimerisierungsreaktionen bei der Cyclisierung von Prolinpeptiden

Cyclische Peptide X [1]

Von Priv.-Doz. Dr. M. Rothe, cand. chem. K.-D. Steffen und Dr. I. Rothe

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz

Bei der Cyclisierung von Tripeptiden entstehen statt der erwarteten 9-gliedrigen Cyclo-tripeptide aus sterischen und energetischen Gründen Cyclo-hexapeptide [2]; eine Ausnahme schienen Prolin-tripeptide zu bilden [3].

Unsere Versuche zur Cyclisierung von Tripeptiden verschiedener Sequenz aus L-Prolin und Glycin bei verschiedenen Konzentrationen ergaben entgegen Literaturbefunden [3] stets das gut kristallisierte 18-gliedrige Cyclo-hexapeptid c-Diglycyl-L-prolyl-diglycyl-L-prolyl (Fp > 350 °C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +48,3^\circ$ (c = 0,6, in H₂O)). Der Ringschluß gelang mit dem p-Nitrophenylester von Glycyl-L-prolyl-glycin (Ausb. 88 %) und dem 2,4-Dinitrophenylester von Diglycyl-L-prolin (73 %) in Dimethylformamid bei 100 bzw. 50 °C sowie mit den beiden linearen freien Tripeptiden nach der Phosphitmethode [4] in Diäthylphosphit bei 100 °C (55 bzw. 48 %) unter Anwendung des Verdünnungsprinzips. Die Identität aller Ringpeptide untereinander und mit einem nach [3] aus Glycyl-L-prolyl-glycin-äthylester mit tert. Amin erhaltenen Produkt wurde IR-spektroskopisch und papier- und dünn-schichtchromatographisch in 4 Laufmitteln [5] bewiesen. Die Ringgröße ließ sich durch Mol.-Gew.-Bestimmung im Dampfdruck-Osmometer (ber. 423, gef. 418) und kryoskopisch nach *Rast* im Lactam der Hexahydro-p-aminobenzoessäure (gef. 430) sowie durch Partialhydrolyse mit n/10 Ba(OH)₂ und dünn-schichtchromatographische Identifizierung der entstandenen linearen Peptide ermitteln. Weitere Hinweise ergeben sich aus dem IR-Spektrum (Auftreten der Amid-II-Bande bei 1535 cm⁻¹ als Indiz für die trans-Amidbindungen des 18-Ringes) [6]. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die durch Wasserstoffbrücken hervorgerufene Assoziation zweier antiparallel liegender Peptidmoleküle für die Cyclodimerisierung nicht das Entscheidende sein kann.

Zum Sichtbarmachen von Cyclopeptiden (und N-geschützten Peptiden) auf Dünnschichtchromatogrammen eignet sich ausgezeichnet die Chlormethode mit tert. Butylhypochlorit [7].

Eingegangen am 29. Oktober 1963 [Z 611]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

[1] IX. Mitt.: M. Rothe et al., Makromolekulare Chem., im Druck; VIII. Mitt.: M. Rothe u. R. Timler, Chem. Ber. 95, 783 (1962).

[2] R. Schwyzer u. P. Sieber, Helv. chim. Acta 41, 2186, 2190, 2199 (1958).

[3] P. W. G. Smith, J. chem. Soc. (London) 1957, 3985; R. Schwyzer et al., Angew. Chem. 72, 270 (1960).

[4] M. Rothe et al., Angew. Chem. 71, 700 (1959); M. Rothe, Habilitationsschrift, Universität Halle, 1960.

[5] R_F-Werte auf Kieselgel G 0,38 in n-Butanol/Aceton/Eisessig/Ammoniak/Wasser, 0,32 in n-Butanol/Eisessig/Ammoniak und 0,12 in n-Butanol/Eisessig/Ammoniak/Wasser (E. Ehrhardt u. F. Cramer, J. Chromatogr. 7, 405 (1962)); auf Schleicher-Schüll-Papier 2043b 0,58 in n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5, obere Phase.

[6] Diesen Befund haben auch R. Schwyzer sowie J. Rudinger erhalten (persönliche Mitteilung).

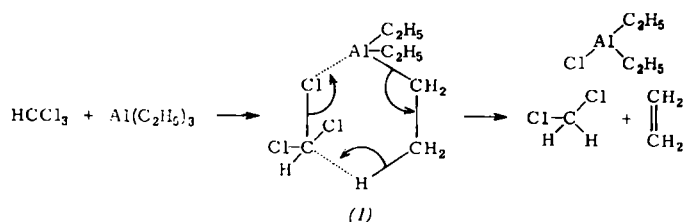
[7] R. H. Mazur et al., J. biol. Chemistry 237, 1619 (1963).

Zur reduzierenden Wirkung von Aluminium-triäthyl

Von Dr. H. Reinheckel

Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

Überraschenderweise wirkt Al-Triäthyl auf halogenierte Kohlenwasserstoffe nicht substituierend, sondern reduzierend ein. CH₂Cl₂ wird in CH₃Cl, CHCl₃ in CH₂Cl₂ und CH₃Cl, CCl₄ unter geeigneten Versuchsbedingungen (z. B. hohe Verdünnung wegen Explosionsgefahr [1]) in die drei niederen Halogenmethane überführt. Der Grund hierfür liegt nicht in einer primären Dissoziation des Al-Triäthyls in Äthylen und Diäthyl-aluminium-hydrid, wobei das Hydrid das eigentliche Reduktionsmittel wäre. Reines Diäthyl-Al-hydrid reagiert nämlich mit den erwähnten Halogenmethanen anders: CH₂Cl₂ wird nicht enthalogeniert, CHCl₃ nur sehr schwach, und erst CCl₄ wird in der Siedehitze angegriffen. Die Reaktion mit letzterem verläuft offenbar anders, worauf z. B. die Bildung von viel Äthylchlorid hinweist.



Wir formulieren die Reduktion über einen Übergangszustand (1) mit Ringstruktur, der nach der primären Adduktbildung entsteht. Das reine Hydrid bildet infolge seiner ausgeprägten Tendenz, mit sich selbst zu assoziieren [1], zunächst keine analogen Addukte.

Das Äthylen läßt sich nicht isolieren. Es addiert offenbar im Sinne der Zieglerischen Aufbaureaktion Al-Äthyl-Bindungen und ergibt somit Butyl- und Hexylreste, die sich nach der Hydrolyse als Butan und Hexan nachweisen lassen.

Eingegangen am 30. Oktober 1963 [Z 615]

[1] H. Reinheckel, Angew. Chem. 75, 1205 (1963).

LITERATUR

Einführung der Äthynyl- und Alkynyl-Gruppe in organische Verbindungen, von W. Ziegenbein. Monographie Nr. 79 zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1963. 1. Aufl., VIII, 187 S., kartoniert DM 24.-.

Der Verfasser dieser Monographie, der durch eigene Arbeiten auf dem Gebiet der Acetylenchemie bekannt geworden ist, hat ein klar umrissenes Teilgebiet der in den letzten Jahren lawinenhaft angewachsenen Chemie der Acetylen-Verbindungen intensiv bearbeitet und legt die Ergebnisse nun übersichtlich vor.

Nach einer kurzen theoretischen Betrachtung der Reaktivität der Acetylenverbindungen werden die Darstellungsmethoden

der Alkaliacetylide gebracht. Ein eigenes Kapitel ist den Alkynyl-Grignard-Verbindungen gewidmet. Mit Hilfe dieser Alkynyl-Metall- und der Alkynyl-Grignard-Verbindungen werden die Äthynyl- und die Alkynyl-Gruppe in organische Moleküle eingeführt, indem die Grignard-Verbindungen mit den verschiedensten Organo-Halogen-Verbindungen, mit Dialkylsulfat oder mit carbonylhaltigen Substanzen (Aldehyden, Ketonen, Chinonen, Chinol-Abkömmlingen) umgesetzt werden. Es wird dabei sowohl die sog. Äthinierung, d. h. Addition der Metallacetylide in stöchiometrischen Mengen an polare Doppelbindungen als auch die katalytische Acetylenanlagerung unter Druck (Äthinierung nach W. Reppe) an Doppelbindungen eingehend behandelt.

Weiterhin sind den Umsetzungen der Metallacetylide mit Alkylolaminen, mit Aminen, mit Epoxyden, mit Estern und o-Estern, mit Säureamiden und Säureanhydriden eigene Kapitel gewidmet.

Das Büchlein zeichnet sich durch eine hervorragende Klarheit der Stoffgliederung aus. Besonders wertvoll sind die in alle Kapitel eingestreuten präparativen Vorschriften, die auch dem in der Acetylenchemie weniger Bewanderten ein rasches und sicheres Einarbeiten in das reizvolle Gebiet erlauben. Über 500 Literaturzitate, die das gesamte Gebiet bis 1961 nahezu lückenlos erfassen, erlauben eine rasche und umfassende Orientierung. Jedem, der sich mit der präparativen Acetylenchemie befaßt, ist das Buch ein unerläßlicher, wertvoller Helfer.

W. Ried [NB 104]

Metall- π -Komplexe mit di- und oligoolefinischen Liganden, von Ernst Otto Fischer und Helmut Werner. Monographie Nr. 80 zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1963. 1. Aufl., 142 S., 92 Abb., 24 Tab., kartoniert DM 19.—.

Die durch die Entdeckung des Ferrocens 1951 ausgelöste stürmische Entwicklung der metallorganischen Komplexchemie von Übergangsmetallen hat zunächst zur Isolierung zahlreicher Aromatenkomplexe geführt. In den letzten fünf Jahren ist hierzu eine Fülle von Metall- π -Komplexen kettenförmiger und cyclischer Olefine getreten. Die vorliegende, aus berufener Feder stammende Monographie behandelt die Darstellung, Chemie und Struktur von Metall- π -Komplexen der Di- und Oligoolefine und gibt einen vorzüglichen und umfassenden Überblick über dieses theoretisch und präparativ gleichermaßen interessante Teilgebiet der metallorganischen Chemie.

Nach einer kurzen Einführung und einem historischen Überblick wird zunächst auf die lange umstrittenen Bindungsfragen eingegangen. Die heutigen, auf der MO-Theorie basierenden Vorstellungen, die experimentell durch Dipol- und IR-Messungen sowie röntgenographische Abstandsbestimmungen gut fundiert sind, werden eingehend behandelt. Anschließend wird eine übersichtliche Zusammenfassung der allgemeinen Darstellungsmethoden für die Olefin- π -Komplexe von Metallsalzen, -carbonylen, -aromaten und die reinen Olefin-Ni-Komplexe gegeben.

Das umfangreichste Kapitel ist der Besprechung der einzelnen π -Komplexe von cyclischen Di-, Tri- und Tetraenen, sowie von kettenförmigen Di- und Trienen gewidmet. Hierbei wird ausführlich auch auf die physikalisch-chemischen Strukturbeweise (Magnetismus, Dipolmoment, IR- und NMR-Spektren, Röntgenanalysen) eingegangen. Ein mehr als 250 Zitate enthaltendes Literaturverzeichnis und ein Verbindungsregister bilden den Abschluß dieser vorzüglichen Monographie.

Sie ist aus einem Arbeitskreis hervorgegangen, der selbst Entscheidendes zur Entwicklung dieses Gebietes beigetragen hat. Im Gegensatz zu manchen anderen, durch die Nationalität seiner Autoren gefärbten Zusammenfassungen dieser Art ist das Buch von erfreulicher Objektivität und berichtet kritisch, aber sachlich über Ergebnisse und Deutungen aller bis Anfang 1962 erschienenen und z.T. noch unveröffentlichten Arbeiten dieses Gebietes, wobei auch die noch ungelösten Probleme angesprochen werden.

Die Chemie olefinischer Metall- π -Komplexe ist in voller Entwicklung begriffen und ihre Bedeutung für die durch Übergangsmetallverbindungen katalysierte Synthese organischer Verbindungen aus Olefinen und Alkinen noch nicht abzusehen.

Die Monographie von Fischer und Werner ist ein vorzüglicher und überaus anregender Führer durch dieses faszinierende Grenzgebiet zwischen anorganischer und organischer Chemie, sowohl für den Chemiker der anorganischen und metallorganischen als auch der organischen Richtung. Ihr ist weite Verbreitung zu wünschen.

R. Nast [NB 105]

Comprehensive Biochemistry, herausgeg. von M. Florkin und E. H. Stoltz. Elsevier Publishing Co., Amsterdam-London-New York 1963, 1. Aufl., Band V: Carbohydrates, XVI, 327 S., Einzelpr. geb. DM 44.50. Band VII: Proteins (1. Teil), XVI, 280 S., 61 Abb., Einzelpr. geb. DM 42.—. Band VIII: Proteins (2. Teil), Nucleic Acids, XVI, 308 S., 30 Abb., Einzelpr. geb. DM 44.50. Band IX: Pyrrole Pigments, Isoprenoid Compounds and Phenolic Plant Constituents, XIV, 265 S., zahlr. Abb. und Tab., Einzelpr. geb. DM 39.—. Band X: Sterols, Bile Acids and Steroids, XII, 209 S., Einzelpr. geb. DM 31.—. Band XI: Water-Soluble Vitamins, Hormones, Antibiotics, XV, 237 S., 24 Abb., Einzelpr. geb. DM 34.50.

Die Biochemie ist im Grenzbereich zwischen Chemie und Biologie zu einem sehr umfangreichen Gebiet gewachsen, das mit seinen Ausläufern weit in die physikalischen und chemischen Wissenschaften, die Biologie, die Physiologie und die Medizin hineinragt. Die große Masse an theoretischem und experimentellem Material ist bereits in einigen Handbüchern gesammelt und geordnet worden, wobei allerdings der Standpunkt und das Schwergewicht variierten und zuweilen auch nur Teilgebiete herausgegriffen wurden. Manche dieser Handbücher sind bereits veraltet oder durch sehr langsames Erscheinen auf ungleichmäßigem Stand. Der Elsevier-Verlag bringt nun ein Kompendium der Biochemie heraus, das diese Nachteile nicht aufweisen und das dem „Rodd“ ebenbürtig zur Seite stehen soll. Daß das erreicht wurde, kann bereits an den bisher vorliegenden Bänden ersehen werden, denn von dem geplanten Gesamtumfang ist nunmehr binnen etwa einem Jahr etwas mehr als ein Drittel erschienen.

Das von M. Florkin und E. H. Stoltz — unterstützt von einer Anzahl sehr namhafter Berater — herausgegebene neue Sammelwerk der theoretischen und experimentellen Biochemie soll durch rasche Publikation und untereinander wohlkoordinierte Darstellung ein modernes, unmittelbar brauchbares Hilfsmittel für die biochemische Forschung werden. Die hier zu besprechenden Bände der zweiten Abteilung beschreiben den Stand unseres Wissens über die Chemie der biologischen Substanzen. Unnötig zu sagen, daß ein Werk, das mit dem „Rodd“ verglichen werden soll, von Autoren verfaßt wird, die ihr Fach verstehen. Die Bände sind daher nicht Kompilationen fremder Arbeiten, sondern Abschnitt für Abschnitt mit Kritik und umfassendem Wissen geschrieben. So ist es gelungen, ein Handbuch zu erhalten, das im Zeitpunkt des Erscheinens noch aktuell ist: Die Literaturzitate gehen bis in das Jahr 1961 — sogar 1962 hinein, wobei für die einleitenden allgemeinen Artikel von Lehrbuch-Charakter meist auf frühere zusammenfassende und allgemein zugängliche Werke verwiesen wird, während die monographischen Spezialkapitel für die dort detailliert beschriebenen Verbindungen und Reaktionen Einzelzitate enthalten.

Die Einteilung des Materials ist: Kohlehydrate — Lipide und Aminosäuren — Proteine — Konjugierte Proteine und Nucleinsäuren (liegt nicht vor) — Pyrrole, Isoprenoide und Phenole — Sterine und Steroide — Vitamine, Pflanzen- und Insektenhormone, Antibiotika. Wie man bereits aus diesen Angaben sieht, sind einige sonst lieblos behandelte Stoffklassen aus dem Pflanzenreich besprochen, wie Flavone, Tannine, Lignine und Wachstumsstoffe, sowie eine Reihe von Terpenoiden. Nicht aufgenommen wurden natürlich die Alkaloide. Weiter fehlen die von Vitaminen abgeleiteten Coenzyme, die in der Stoffwechselabteilung folgen sollen.

In diesen Bänden werden nicht nur die Beschreibung der Verbindungen und der für den Stoffwechsel grundlegenden Konformation in sorgfältig abgewogener und erstaunlich lesbarer Form gebracht, sondern es wird besonderer Wert auf eine straffe und doch gründliche Behandlung der wichtigen biologischen Hochpolymeren, ihrer Dimensionen und ihrer physikalischen Eigenschaften gelegt. Es ist schwer — und auch nicht fair — einzelne Kapitel aus dem sorgfältig und klar redigierten Gesamtwerk herauszugreifen, da die Auswahl sehr stark von den Interessen des Referenten abhängt. Es muß aber herausgehoben werden, daß die Herausgeber-Arbeit so straff ist (oder sollte es sich mit amerikanischen und eng-