

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).

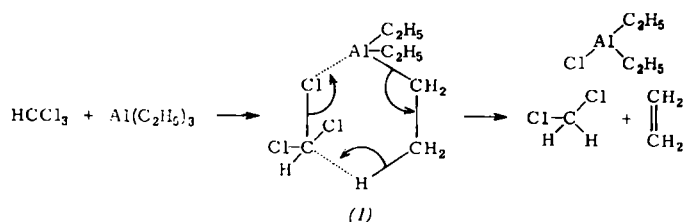
[7] R. H. Mazur et al., J. biol. Chemistry 237, 1619 (1963).

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 Ziegler'schen 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 Alkylacetylide 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 carbonyl-haltigen 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.