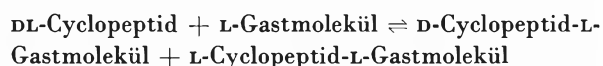


III. Oberflächenstruktur und sterische Spezifität

Zyklische Peptide und zyklische Peptiddisulfide mit konfigurativer Einheitlichkeit müssen mit DL-Formen einschließungsfähiger Gastmoleküle Diastereomere bilden und deshalb trennbar sein: L-Cyclopeptid + DL-Gastmolekül \rightleftharpoons L-Cyclopeptid-L-Gastmolekül + L-Cyclopeptid-D-Gastmolekül.

Derartige Untersuchungen haben wir bereits vor mehreren Jahren an vernetzten Polypeptiden, unter Verwendung der einschließungsbegünstigten *Trichloracetyl*-Derivate, von DL-Aminosäuren durchgeführt⁷⁴ und die Bedeutung der Seitenketten von aromatischen und heterozyklischen Aminosäuren als einschließungsbegünstigende Atomgruppen unterstrichen⁷⁵.

Auch die *umgekehrte* Versuchsanordnung muß infolge Diastereomerenbildung zur Racemat-Spaltung führen:



Die *mesoiden* Strukturen vom Tyrosin-Typ (zyklisches Disulfid des L-Cysteinyl-D(L)-tyrosyl-diglycyl-L(D)-tyrosyl-L-cysteins) werden zurzeit hergestellt mit W. KAMM und die Frage geprüft, ob *noch* Adduktbildung mit *o*- und *p*-Chinonen auftritt.

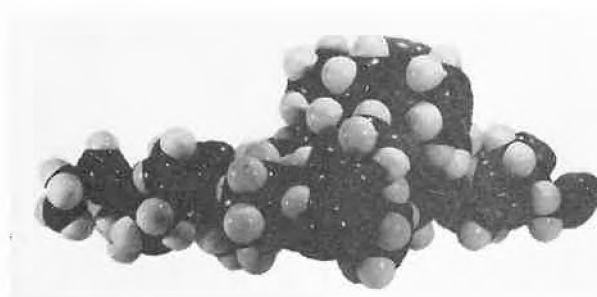
Die hohe *Spezifität biochemischer Vorgänge* läßt sich auf diese Weise nicht erklären und begründen, zumal wir zeigen konnten, daß bei den meisten bisher untersuchten Systemen eine bevorzugte Adduktbildung der natürlichen L-Formen in Gestalt der L-Aminosäuren mit den *unnatürlichen* D-Formen erfolgt.

Die sterische Spezifität biochemischer Vorgänge beruht bei Zugrundelegung der schon diskutierten Wechselbeziehungen zwischen der Enzym- α -Helix und einer darüber gelagerten Substrat-Helix auf der Tatsache, daß diese Wechselbeziehungen gestört werden, wenn es bereits zur *konfigurativen Umstellung* nur einer in 1,4-Stellung befindlichen Aminosäure-Einheit kommt (Bild 13a und 13b). Man erkennt deutlich, daß die räumliche Entfernung zweier aromatischer oder heterozyklischer Substituenten in 1,4-Stellung die Ausbildung des π -Komplex-Einschlußsystems, die eine dichte Packung voraussetzt und in der Überlappung der Amplituden-Funktion ihren Ausdruck findet, nicht mehr möglich ist.

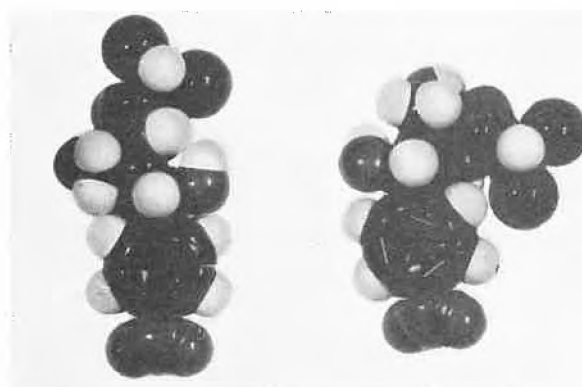
Betrachtungen am Modell (Bild 25, Chloramphenicol- α -Helix) zeigen, daß nur eine *Dreipunktfixierung* der das (die) asymmetrische(n) Kohlenstoffatom(e) substituierende(n) Atom(e) oder Atomgruppen *eindeutig* über die ausschließliche Bindung der L- und D-Form entscheidet. Modellreaktionen, die sich die hohe sterische Spezifität der Natur als Ziel gesetzt haben, müssen demnach auf den Aufbau einer derartigen Dreipunktfixierung und auf die Wahl entsprechender Substratmolekel als Gast-

molekel gerichtet sein. Bild 25 zeigt eine solche Anordnung, die die Wirkungssequenz 1,4,5(1),8(4) (H AS₁-(gly)₂-AS₁-AS₂(gly)₂-AS₂ OH) darstellt und mit deren Synthese wir zurzeit beschäftigt sind (AS₁ und AS₂ aromatische bzw. heterozyklische Aminosäure-Reste).

Im Modell erkennt man, daß die durch H-Brücken *gewinkelte* Struktur des D(-)Chloramphenicols (Drehungs-



α -Helix mit L-Phenylalanin in 1,4,5(1),8(4)-Stellung mit eingelagertem D-Threo-Chloramphenicol



D-Threo-

L-Erythro-Chloramphenicol

Abb. 25

änderung $[\alpha]_D^{25}$ von $-25,5^\circ$ (Essigester) auf $+19^\circ$ (Äthylalkohol)⁷⁶ sich unter Anpassung an die gewölbte Oberfläche der α -Helix in Übereinstimmung mit den Abständen der Phenylalanin-Seitenkettenpaare in 1,4- und 5,8-Stellung eingelagert. Diese Einlagerung ist *sterisch eindeutig*, vgl. Stellung der D(-)konfigurierten OH-Gruppe; diese stellt vermutlich H-Brücke zur benachbarten Helix-Carbonylgruppe her. Der Antipode L(+)-Erythro-Form ist dazu nicht befähigt, dies gilt auch für die stereoisomeren Formen. Auch die von der Natur gewählte *Dichlor-acetyl*- statt der von uns früher verwendeten *Trichlor-acetyl*-Gruppe als einschließungsbegünstigende Gruppe findet mit den Abständen der parallelgelagerten 1,4-ständigen aromatischen bzw. heterozyklischen Seitenkettenpaare ihre Erklärung.

⁷⁴ W. LAUTSCH und Mitarbeiter, *Kolloid-Z.* 161 (1958) 1, vgl. insbesondere Tab. 8.

⁷⁵ Ebenda, Tab. 7, S. 31.

⁷⁶ M. C. REBSTOCK und andere, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 2458; ferner G. FODOR und andere, *J. Chem. Soc.* 1951, 1858, sowie J. P. DUNITZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 995.

Eine *Voruntersuchung* (Abstandsfrage!) zu dem angeschnittenen Problem stellt der Aufbau des noch *symmetrischen* Cyclo-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosins mit zwei 1,4-ständigen Tyrosin-Anordnungen dar. Die mit (D. HEINICKE) durchgeführte Synthese (Bild 26) zeigt folgenden Verlauf:

Die Synthese des symmetrisch aufgebauten Hexapeptids IX wurde durch Verknüpfung der Tripeptide III und VI nach dem Azidverfahren zum Hexapeptid VII durchgeführt. Bei der Herstellung der Tripeptide III und VI ergab sich, daß die Veresterung der Carboxylgruppe der Glutaminsäure-Komponente Anlaß zu Umesterungen, vermutlich auch Umpeptidierungen, war. Deshalb erfolgte die Veresterung der γ -Carboxyl-Gruppe an den Hydraziden; nur so war es möglich, chromatographisch einheitliche Tripeptide III und IV sowie deren Vorstufen zu gewinnen. Zur Herstellung von III wurde demnach das N-Cbo-L-glutamyl-L-tyrosin-hydrazid nach Umwandlung in das Azid durch Umsetzung mit dem Tyrosin-Äthylester in das Peptid I verwandelt, letzteres in Gestalt des Hydrazids mit $\text{CH}_3\text{OH-SOCl}_2$ in das N-Cbo-L- γ -Methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin-hydrazid (III) übergeführt. Entsprechend wurde das Tripeptid VI durch Veresterung mit $\text{CH}_3\text{OH-SOCl}_2$ des N-Cbo-L-glutamyl-L-tyrosin-hydrazids in den Hydrazid-Methylester IV verwandelt und letzteres nach der Azid-Methode mit dem L-Tyrosin-benzylester in den N-Cbo-L- γ -Methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin-benzylester V übergeführt, aus welchem durch Einwirkung von HBr-Eisessig bei 20° der L- γ -Methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin-benzylester bzw. dessen Hydrobromid VI gewonnen wurde. Aus dem nach dem Azid-Verfahren durch Verknüpfung von III und VI resultierenden N-Cbo-L- γ -Methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosyl-L- γ -methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin-benzylester wurde durch katalytische Hydrierung des L- γ -Methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosyl-L- γ -methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin (VIII) erhalten.

Die Zyklisierung zum L- γ -methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosyl-L- γ -methylglutamyl-L-tyrosyl-L-tyrosin verlief nach der Carbodiimid-Methode in verschiedenen Lösungsmitteln (Methanol, Tetrahydrofuran) unbefriedigend, u. a. wurden zwei Ninhydrin-Negative durch unterschiedliche R_f -Werte gekennzeichnete Zyklisierungsprodukte gewonnen.

Die Verbindung soll nach Reindarstellung in Gestalt der Cyclopeptid-Dicarbonsäure zur Racematspaltung basischer Gastmoleküle, insbesondere vom Chinon-Typ (DL-Adrenochrom usw.), dienen.

Ausblick

1. Aus der Erkenntnis von der Bedeutung polarer (und polarisierbarer) Atomgruppen mit elektronenanziehenden Substituenten (F, Cl, NO_2 usw.) als einschlußbegünstigende Gruppen folgt zwanglos das *antagonistische*

Verhalten entsprechender Stoffpaare (z. B. Phenylalanin-*p*-Fluor-phenylalanin⁷⁷, Tryptophan-Tryptazan⁷⁸. Zyklische Disulfide, Cyclopeptide und Polypeptide mit entsprechenden Seitenkettenanordnungen (1,4-Stellung) sollten biochemisch als Hemmstoffe und als Fermentmodelle von Interesse sein. Wir haben uns der Synthese solcher Körper zugewandt wie auch dem Aufbau *gemischter* Strukturen aus natürlichen Aminosäuren (z. B. Phenylalanin-Histidin, Tryptophan-Phenylalanin usw.).

2. Die Einbeziehung von (als Hemmstoffe bekannten) polarisierbare Atome und Atomgruppen enthaltenden Aminosäuren sollten Untersuchungen zur Klärung des von der Natur verwendeten Mechanismus beim Aufbau von Polypeptiden (Sequenzfrage) erleichtern (vgl. diesbezüglich Bild 21).

3. Die 1,4-Anordnung führt zur engen räumlichen Nachbarschaft der Seitenketten des Serins und Cysteins (vergleichbar mit der *o*-Stellung am Benzolring). *Acyl-Wanderungen* zwischen diesen Resten müssen in Betracht gezogen werden. Der «Anhydrid-Charakter» von O-Acyl- und S-Acyl-Anordnungen («Helix-Oberflächenanhydride») folgt zwangsläufig, da die Peptidkette sich wie ein *konjugiertes System* verhält, Acyl-Endiole⁷⁹ und Thio-Endiole Anhydride sind, Acyl-Wanderungen zeigen müssen und durch Umacylierung die *Zwischenlagerung* von Aminosäure-Einheiten ermöglichen müssen, haben doch M. BRENNER und Mitarbeiter⁸⁰ kürzlich gezeigt, daß sich O-(α -Amino-acyl)-Salicylsäuren in die N-Salicyl-Aminosäuren bzw. -amide unter dem Einfluß von OH-Ionen umlagern können.

Die Helix-Struktur sollte durch Schwingungsübertragung derartige Acyl-Wanderungen in 1,4-Stellung begünstigen, wie aus unserer Untersuchung der *Temperatur-Abhängigkeit* der *Dunkelgleichgewichte* von Kohlenoxydhämochromogenen zu folgern ist⁸¹.

Die «Chemie der Helix-Oberfläche» wird ein wichtiges Forschungsgebiet der Zukunft sein.

Herrn Dr. H. GNICHTEL sind wir für den Aufbau und die photographische Aufnahme der Kalottenmodelle zu Dank verpflichtet.

⁷⁷ H. HALVORSON und S. SPIEGELMAN, *J. Bacteriol.* 64 (1952) 207; ferner R. MUNIER und G. N. COHEN, *Biochim. Biophysica Acta* (Amsterdam) 21 (1956) 592.

⁷⁸ H. HALVORSON, S. SPIEGELMAN und R. L. HINMAN, *Arch. Biochem. Biophysics* 55 (1955) 512; E. W. DAVIE, V. KONINGSBERGER und F. LIPMANN, ebenda 65 (1956) 21; ferner G. BRAWERMANN und M. YCAS, ebenda 68 (1957) 112.

⁷⁹ H. V. EULER, *Reductone*, Stuttgart 1950.

⁸⁰ *Experientia* 11 (1955) 397.

⁸¹ W. BROSER und W. LAUTSCH, *Z. Naturforsch.* 13b (1958) 48.