

Temperaturinduzierte Helicitätsänderung der inhärent dissymmetrischen Disulfidgruppe in Cyclocystin^[]**

Von Günther Jung und Michael Ottnad^[*]

Cyclo-L-cystin (3,4-Dithia-7,9-diazabicyclo[4.2.2]decan-8,10-dion) (*1*) hat als Testfall für die Gültigkeit theoretischer Vorstellungen über die chiroptischen Eigenschaften der Disulfide besondere Bedeutung. (*1*) besitzt einen wannenförmigen Dioxopiperazinring, der in seiner Brücke eine Disulfidgruppe mit einem Torsionswinkel von $\phi = 90^\circ$ enthält^[1]. Nach der Theorie sollte ein Molekül mit einer Disulfidgruppe, die diesen Torsionswinkel aufweist, keine optische Aktivität im Bereich der langwelligeren Disulfidabsorption bei 245 nm zeigen^[2]. Diese Voraussage ist erfüllt (Abb. 1). Der negative Cotton-Effekt entspricht dem $n-\pi^*$ -Übergang der *cis*-Amide. Die Oktantenregel für Carbonylverbindungen lässt auf das Vorliegen einer *P*-helicalen Disulfidbrücke [wie in (*1a*)] schließen^[1]. Der Cotton-Effekt bei 194 nm entspricht einer Überlagerung des $\pi-\pi^*$ -Übergangs der Amidgruppen und eines Disulfidübergangs.

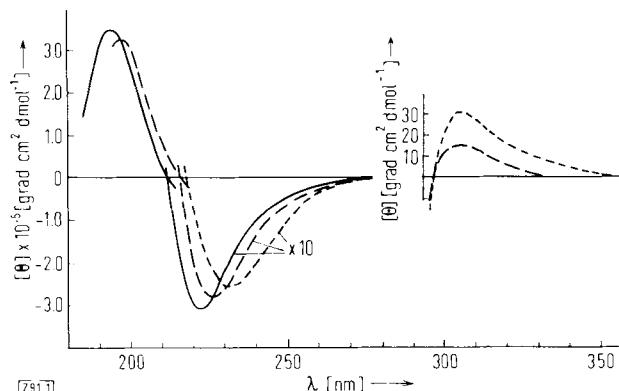
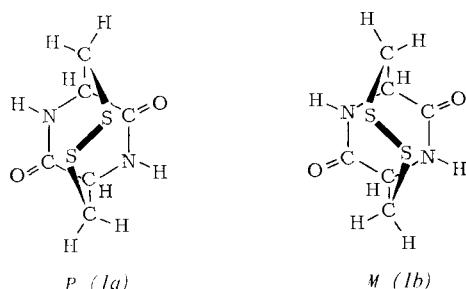


Abb. 1. CD-Spektren von (*1*) in Trifluoräthanol (---), Methanol (—) und Dioxan (- - -).

Die hohen Rotationsstärken können auf die konformative Starrheit von (*1*) und auf die für elektrische Dipol-Dipol-Wechselwirkungen günstige geometrische Anordnung der *cis*-Amidgruppen zurückgeführt werden. Wir haben erwartungsgemäß gefunden, daß (*1*) eine geringere Temperaturabhängigkeit des CD (Abb. 2) als andere Cystinverbindungen^[3] hat; der Verlauf ist charakteristisch für Diastereomere, die sich ineinander umwandeln. Unterhalb von 40°C überwiegt das

[*] Prof. Dr. G. Jung und Dr. M. Ottnad
Chemisches Institut der Universität
74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – Herrn Dr. K.-P. Hartter, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Tübingen, danken wir für die Überlassung der Verbindungen.

stabilere *P*-helicale Diastereomere (*1a*), während ab 40°C die Population der *M*-helicalen Form (*1b*) mit ihrem weniger negativen Cotton-Effekt zunimmt. Die Temperaturabhängigkeit in Äthanol und 0.1 N HCl unterscheidet sich von der in Trifluoräthanol erheblich. Das stärker H-brückenbildende Trifluoräthanol stabilisiert vor allem die Konformation (*1a*). Erwartungsgemäß verschiebt sich der Cotton-Effekt des $n-\pi^*$ -Amidübergangs mit wachsender Polarität des Lösungsmittels hypsochrom.

Der Cotton-Effekt bei 305 nm ist dagegen wenig temperaturabhängig und nicht der Disulfidgruppe zuzuschreiben; eine Abhängigkeit seiner Lage und/oder Elliptizität vom Lösungsmittel ist kaum festzustellen. Dieser bislang^[1] nicht beobachtete Cotton-Effekt röhrt, da hochreine Kristalle eingesetzt wurden, sicher nicht von einer Verunreinigung her. Es wäre denkbar, daß ein energetisch oberhalb von 300 nm gelegener positiver Cotton-Effekt (evtl. CT-Übergang analog zu den Epidithioperazindionen^[4]) durch den negativen Amid-Cotton-Effekt so überlagert wird, daß sich ein scheinbares positives Maximum oberhalb von 300 nm ergibt.

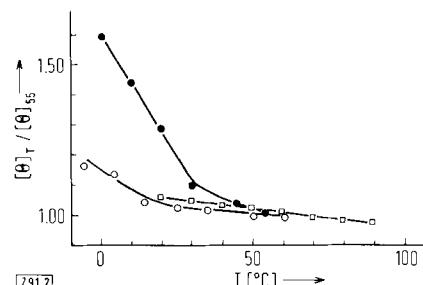


Abb. 2. Temperaturabhängigkeit des Cotton-Effekts bei etwa 225 nm in Trifluoräthanol (●—●), Äthanol (96 %) (○—○) und 0.1 N HCl (□—□).

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von (*1*) zeigt in $\text{D}_6\text{-DMSO}$ unterhalb von 45°C neben den drei intensiven Signalen drei schwache Signale (Abb. 3). Das stärkere Signal des Carbonylkohlenstoffs liegt bei tieferem Feld, was unabhängig vom CD für die *P*-Konformation der Disulfidbrücke spricht, in der die Schwefelatome und die Carbonylgruppen eng benachbart sind^[5], wodurch das Carbonylkohlenstoffatom stärker entschirmt wird als das des *M*-helicalen Moleküls, dessen ^{13}C -Signal bisher^[1] nicht beobachtet wurde.

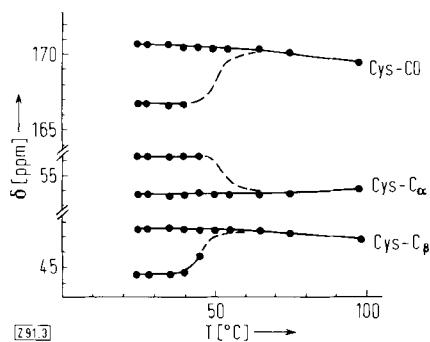
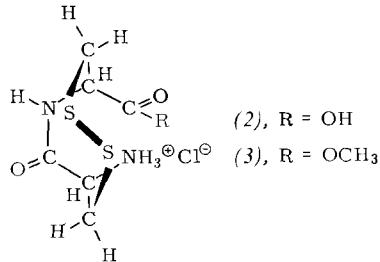


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der ^{13}C -NMR-Signale von (*1*) in $\text{D}_6\text{-DMSO}$.

Trotz der Schwäche der Koaleszenzpunktmetode bei der Bestimmung von Energiebarrieren aus ^{13}C -NMR-Spektren^[6] kann die untere Grenze von ΔG^\ddagger für die Umwandlung der *P*- in die *M*-helicalen Konformationen der Disulfidbrücke abgeschätzt werden. Es ergeben sich Werte von 15.6–16.0 kcal/mol. Die höchsten bisher beobachteten Rotationsbarrieren um die

Disulfidgruppe, die an sterisch stark gehinderten Diaryldisulfiden gemessen wurden, betragen 15.7 kcal/mol^[7] und können ebenfalls nur als untere Grenzwerte für diesen Prozeß betrachtet werden. Aus den Intensitäten der ¹³C-NMR-Signale von (1a) und (1b) ergibt sich der Anteil des weniger stabilen M-helicalen Konformeren (1b) bei 25°C zu 15–20%. Da die Relaxationszeiten der aliphatischen C-Atome von (1a) und (1b) vergleichbar sind, ist diese Abschätzung zulässig.



Konformationsberechnungen von L-Cysteinyl-cysteine-disulfid ergeben eine nicht völlig planare *cis*-Amidgruppe und ähnliche Bindungslängen und -winkel wie in offenkettigen Cystinpeptiden. Die Gesamtenergien der P- und M-Konformationen sollten sich nur wenig unterscheiden (0.6 kcal/mol)^[8]. Die CD-Spektren von L-Cysteinyl-cysteine-disulfid-hydrochlorid (2) und dessen Methylester (3) zeigen gegenüber dem Spektrum von (1) stark verringerte Elliptizitäten und eine Vorzeichenumkehr, was auf das Fehlen einer Wechselwirkung zwischen Amidgruppen und auf die erhöhte Flexibilität der Disulfidgruppe zurückzuführen ist^[9]. Neben (1) sind (2) und (3) somit die bislang einzigen Beispiele für Verbindungen mit inhärent dissymmetrischer Disulfidgruppe ohne optische Aktivität im Bereich der langwelligen Disulfidabsorption.

Eingegangen am 1. August 1974 [Z 91]

CAS-Registry-Nummern:
(1): 36703-44-3.

- [1] B. Donzel, B. Kamber, K. Wüthrich u. R. Schwyzer, Helv. Chim. Acta 55, 947 (1972).
- [2] R. W. Woody, Tetrahedron 29, 1273 (1973).
- [3] a) L. Flohé, H. Ch. Benöhr, H. Sies, H. D. Waller u. A. Wendel: Glutathione. Thieme, Stuttgart 1974; b) M. Ottnad, C. Ottnad, P. Hartter u. G. Jung in [3a], S. 20ff.; c) G. Jung, M. Ottnad u. M. Rimpler, Eur. J. Biochem. 35, 436 (1973); d) M. Ottnad, C. Ottnad, P. Hartter u. G. Jung, Tetrahedron, im Druck; e) T. Takagi u. N. Ito, Biochim. Biophys. Acta 257, 1 (1972); f) T. Takagi, R. Okano u. N. Ito, ibid. 310, 11 (1973).
- [4] R. Nagarajan u. R. W. Woody, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7212 (1973).
- [5] G. Jung, E. Breitmaier u. W. Voelter, Eur. J. Biochem. 24, 438 (1972); G. Jung, E. Breitmaier, W. A. Günzler, M. Ottnad, W. Voelter u. L. Flohé in [3a], S. 1ff.
- [6] S. Berger, Dissertation, Universität Tübingen 1973, S. 58ff.; D. K. Dalling, D. M. Grant u. L. F. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3678 (1971); O. A. Gansow, J. Killough u. A. R. Burke, ibid. 93, 4297 (1971).
- [7] H. Kessler u. W. Rundel, Chem. Ber. 101, 3350 (1968).
- [8] R. Chandrasekaran u. R. Balasubramanian, Biochim. Biophys. Acta 188, 1 (1969).
- [9] G. Jung u. M. Ottnad, unveröffentlicht.

Spaltung von Selenverbindungen mit Butyllithium. Ein neues, regiospezifisches Allylalkohol-Synthon

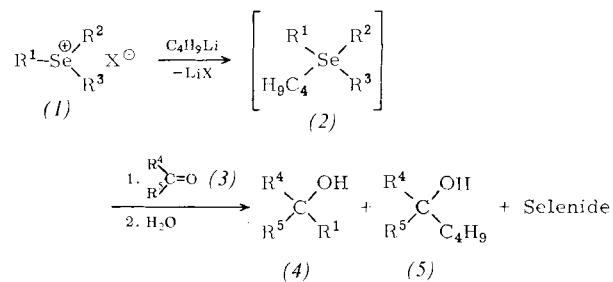
Von Willy Dumont, Pierre Bayet und Alain Krief^[*]

Wir beschreiben hier die einfache Spaltung der Selenoniumsalze (1)^[1] und Selenide (6)^[2] durch n-Butyllithium; durch

[*] Dr. W. Dumont, Dipl.-Chem. P. Bayet und Prof. Dr. A. Krief [**]
Departement de Chimie, Facultés Universitaires de Namur
61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur (Belgien)

[**] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.

Zusatz von Carbonylverbindungen lassen sich Alkohole synthetisieren. Dabei wird vorwiegend einer der ursprünglichen Substituenten des Selens addiert.



Scheme 1

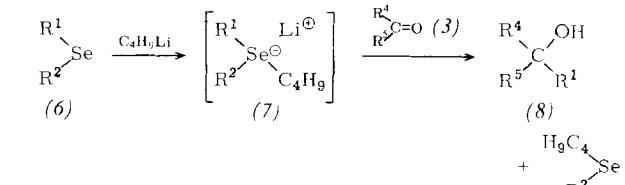
In einigen Fällen entstehen auch butylierte Alkohole, besonders wenn Trimethylselenoniumjodid (1a) oder Dimethylselenid (6a) eingesetzt werden (Tabelle 1 bzw. 2)^[3].

Tabelle 1. Nach Schema 1 dargestellte Alkohole (4) und (5) [3a]. (1a), R¹ = R² = R³ = CH₃, X = J; (1b), R¹ = R² = C₆H₅, R³ = CH₃, X = BF₄; (1c), R¹ = C₆H₅, R² = R³ = CH₃, X = CH₃SO₄.

(1)	R ¹	R ⁴	R ⁵	(4)	(5)
				Ausb. [%]	
(1a)	CH ₃	C ₆ H ₅	H	54	16
(1a)	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	75	
(1a)	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	45	28
(1a)	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	54	12
(1a)	CH ₃	—(CH ₂) ₂ CH(t-C ₄ H ₉)(CH ₂) ₂ —		40	25
(1b)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	40	
					32 [a]
(1b)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	70	
(1b)	C ₆ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	H	49	
					7 [a]
(1c)	C ₆ H ₅ [b]	C ₆ H ₅	H	56	

[a] Als Methyläther isoliert.

[b] Außerdem wurde 1-Phenyläthanol in 24% Ausbeute isoliert.



Scheme 2

Tabelle 2. Nach Schema 2 dargestellte Alkohole (8) [3b].

(6)	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	(8), Ausb. [%]	
(6a)	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	32 [a]	
(6b)	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	H	93	
(6b)	C ₆ H ₅	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	68	
(6b)	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	27	
(6c)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	H	85	
(6c)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	74	
(6c)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	72	
(6d)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	H	75
(6e)	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	30 [b]	
(6f)	C ₆ H ₅	CH ₂ =CH—CH ₂	C ₆ H ₅	H	60	

[a] Außerdem wurde 1-Phenyl-1-pentanol in 44% Ausbeute isoliert.

[b] Daneben wurde 2-Octanol nachgewiesen (1–2%).