

Optische Induktion bei der biomimetischen Cysteinbildung^{[**][1]}

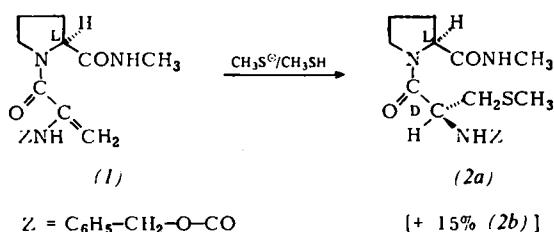
Von Ulrich Schmidt und Elisabeth Öhler^[*]

Die Peptidhormone Kallidin, Eleloisin und β -Melanotropin enthalten L-Serin-L-prolin-Segmente, und in den Hormonen β -Corticotropin-Releasing-Faktor, Oxytocin, Isotocin, Vasopressin und Vasotocin befinden sich L-Cysteinyl-L-prolin-Einheiten. β -Methyl-D-cysteinyl-L-prolin ist Bestandteil eines heterodeticischen Cyclotetrapeptids in den Antibiotika Nisin und Subtilin^[3]. Der Thioäther dieses Rings bildet sich wahrscheinlich durch intramolekulare Addition einer Mercaptogruppe an die Doppelbindung der Aminocrotonsäure im α -Aminocrotyl-L-prolyl-glycyl-L-cystein.

Davon ausgehend kann man vermuten, daß der räumliche Ablauf bei der Addition von Schwefelwasserstoff oder Thiolen an Dehydroalanin – einer Reaktion, die der Cysteinbiosynthese zugrunde liegt – durch eine mit Dehydroalanin peptidartig verknüpfte Aminosäure zu lenken ist. Ein einfaches Modell bestätigte diese Vorstellung: *N*-Benzylloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolinmethylamid (1) addiert Methanthsiol bei Natrium-methanthsiolat-Katalyse nahezu ausschließlich (optische Ausbeute mindestens 85 %) zum *N*-Benzylloxycarbonyl-S-methyl-D-cysteinyl-L-prolinmethylamid (2a). Die Ausgangsverbindung (1) wurde nach der Methode von Patchornik^[4] durch Umsetzung von (2b) mit $\text{CH}_3\text{Br}/\text{HCOOH}$ und Abbau des Sulfoniumsalzes in wäßriger NaHCO_3 -Lösung in 75 % Ausbeute gewonnen^[2].

(2a) und das diastereomere L-Cysteinyl-Derivat (2b) lassen sich durch die Lage der Signale von *S*-Methyl- und *N*-Methyl-Protonen im NMR-Spektrum unterscheiden [(2a), $\delta = 2.10$ (s) bzw. 2.67 (d); (2b), $\delta = 2.14$ (s) bzw. 2.62 (d) (jeweils 100 MHz, in CDCl_3 , TMS intern)].

Um die Konfiguration von (2a) sicher festlegen zu können, haben wir den Antipoden *N*-Benzylloxycarbonyl-S-methyl-L-cysteinyl-D-prolinmethylamid (2c) aus Z-L-Cys(SMe)-OH und D-H-Pro-NHCH₃ nach der DCC-Methode in 64 % Ausbeute aufgebaut, $\text{Fp} = 112-113^\circ\text{C}$ (aus Essigester/Äther),



$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ ($c = 1.094$ in CHCl_3). Der Antipode erwies sich – bis auf den entgegengesetzten Drehwert – als mit (2a) identisch. (2b) wurde aus Z-L-Cys(SMe)-OH und L-H-Pro-NHCH₃ nach der DCC-Methode in 68 % Ausbeute hergestellt^[2], $\text{Fp} = 127-130^\circ\text{C}$ aus Essigester, $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ ($c = 1.096$ in CHCl_3).

N-Benzylloxycarbonyl-S-methyl-D-cysteinyl-L-prolinmethylamid (2a)

Eine Lösung von 330 mg (1 mmol) (1) in 4 ml wasserfreiem Äthanol wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von

[*] Prof. Dr. U. Schmidt und Dr. E. Öhler
Organisch-Chemisches Institut der Universität
A-1090 Wien, Währinger Straße 38 (Österreich)
[**] Diese Arbeit wurde von der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien unterstützt.

1 mmol NaOC_2H_5 und 500 mg Methanthsiol in 4 ml wasserfreiem Äthanol versetzt und 2 h gerührt. Danach wurde das Äthanol im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 3 ml H_2O gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete CH_2Cl_2 -Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Chloroform: Methanol 9:1) gereinigt. Im NMR-Spektrum des derart erhaltenen Öls in CDCl_3 erschienen neben den Signalen von (2a) noch die von (2b) [(2a):(2b) = 8.5:1.5]. Beim Verreiben mit Essigester/Äther kristallisierten 290 mg (2a), $\text{Fp} = 105-110^\circ\text{C}$ (aus Essigester/Äther); $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ ($c = 0.985$ in CHCl_3), Ausbeute 77%.

Eingegangen am 1. Oktober 1975 [Z. 331]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 53941-82-5 / (2a): 57620-58-3 / (2b): 57620-59-4 /
(2c): 57620-60-7 / Methanthsiol: 74931.

[1] Aminosäuren und Peptide. 18. Mitteilung. – 17. Mitteilung: [2]. – Zugeleich: Dehydroaminoäuren, 5. Mitteilung. – 4. Mitteilung: [2].

[2] E. Öhler u. U. Schmidt, Chem. Ber., im Druck.

[3] a) E. Gross, H. H. Kiltz u. E. Nebelin, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 354, 799 (1973); b) E. Gross, Intra-Sci. Chem. Rep. 5, 405 (1971).

[4] M. Sokolovsky, T. Sadeh u. A. Patchornik, J. Am. Chem. Soc. 86, 1212 (1964).

Chlor-Isotopieeffekte bei der Ionenaustausch-Chromatographie^[**]

Von Klaus G. Heumann und Rainer Hoffmann^[*]

Isotopieeffekte bei Ionenaustausch-Gleichgewichten mit Metall-Kationen sind bereits mehrfach untersucht worden^[1-3]. Dagegen sind bei Anionen nur wenige solche Versuche bekannt; so gibt es für Chlorid nur eine derartige Veröffentlichung, die jedoch keine genauen Abhängigkeiten des Isotopieeffekts erkennen läßt^[4]. Um einerseits die Isotopieeffekte bei Anionenaustausch-Gleichgewichten besser kennenzulernen und um andererseits die Möglichkeiten einer Voranreicherung von Chlor-Isotopen durch chromatographische Verfahren zu prüfen, führten wir Untersuchungen in Ionenaustauschersäulen durch.

Alle Versuche fanden in einer mit dem stark basischen Anionenaustauscher AG1-X10 (NO_3^- -Form, 200-400 mesh, Bio-Rad) gefüllten Säule bei 20 °C statt (Füllhöhe 80 cm; Säulendurchmesser 1.5 cm). Es wurden jeweils 200 mg Chlorid natürlicher Isotopenzusammensetzung in Form von NaCl auf die Säule aufgetragen und mit 0.01, 0.1 oder 1 M NaNO_3 -Lösung eluiert. Die Elutionsgeschwindigkeit betrug 0.35-0.40 ml/min. Das Eluat wurde fraktionsweise aufgefangen und das Isotopenverhältnis $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ durch Thermionen-Massenpektrometrie bestimmt.

Bei allen verwendeten Konzentrationen des Elutionsmittels fanden wir eine Anreicherung des schwereren Isotops ^{37}Cl in den ersten und eine Abreicherung dieses Isotops in den letzten Fraktionen (s. Abb. 1). Das unterschiedliche Selektivitätsverhalten von $^{35}\text{Cl}^-$ und $^{37}\text{Cl}^-$ am Anionenaustauscher stimmt mit Ergebnissen überein, die bei Isotopieeffekt-Untersuchungen von Metallen mit Kationenaustauschern erhalten wurden^[1, 3]. Diese Anreicherung kann auf einen geringfügig größeren Ionenradius des leichteren Metall-Isotops zurückge-

[*] Prof. Dr. K. G. Heumann und Dipl.-Ing. Rainer Hoffmann
Chemisches Institut der Universität
84 Regensburg, Universitätsstraße 31

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – Herrn Prof. K. H. Lieser, Technische Hochschule Darmstadt, danken wir für die Möglichkeit, die massenspektrometrischen Messungen an seinem Institut durchzuführen.

führt werden^[1, 5]. Überträgt man die Erklärung auf die Cl^- -Isotope so muß $^{35}\text{Cl}^-$ einen etwas größeren Ionenradius als $^{37}\text{Cl}^-$ besitzen. Diese Annahme steht mit berechneten Differenzen der Ionenradien von Halogenisotopen-Paaren^[6] in Einklang. Daß der Chlor-Isotopieeffekt bei den Säulenversuchen nicht auf kinetische Einflüsse zurückzuführen ist, konnte durch einen statischen Versuch bewiesen werden, der nach Gleichgewichtseinstellung die gleiche Tendenz der Anreicherung ergab.

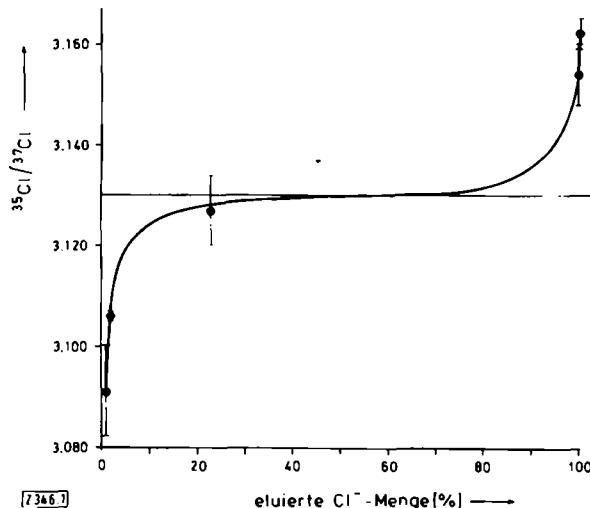
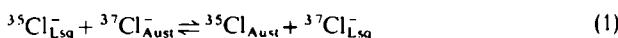


Abb. 1. Isotopenverhältnis $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ in Abhängigkeit von der eluierten Cl^- -Menge. Elutionsmittel: 0.1 M NaNO_3 . Die waagerechte Linie markiert das Ausgangsisotopenverhältnis $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl} = 3.130$.

Nach einem rechnerischen Verfahren von Glueckauf^[7] konnten wir erstmals für das beschriebene Isotopenaustausch-Gleichgewicht des Chlorids auch den Elementartrennfaktor $\alpha = 1 + \varepsilon$ einer Gleichgewichtsstufe, der der Gleichgewichtskonstanten von Gl. (1) entspricht, aus den Ergebnissen der Säulenchromatographie ermitteln (Lsg = Lösung, Aust = Austauscher):



Mit steigender Konzentration der als Elutionsmittel verwendeten NaNO_3 -Lösung nimmt der Elementarisotopieeffekt ε ab (Konzentration: 0.01, 0.1 bzw. 1.0 mol/l; $\varepsilon = 5.4 \cdot 10^{-4}$, $3.0 \cdot 10^{-4}$ bzw. $1.9 \cdot 10^{-4}$). Dieser Befund stimmt mit Beobachtungen bei analogen Versuchen mit Lithium-Isotopen überein^[8]. Die Ergebnisse können mit Hilfe der Theorie konzentrierter Elektrolyte im Zusammenhang mit Ionenaustauscherharzen erklärt werden^[9]. Die gemessene Abhängigkeit des Isotopieeffekts von der Konzentration des Elutionsmittels wird dabei von uns auf die unterschiedliche Veränderung der Aktivitätskoeffizienten der Isotope in der Ionenaustauscherphase und in der wäßrigen Phase zurückgeführt.

Eingegangen am 20. Oktober 1975 [Z 346]

CAS-Registry-Nummern:

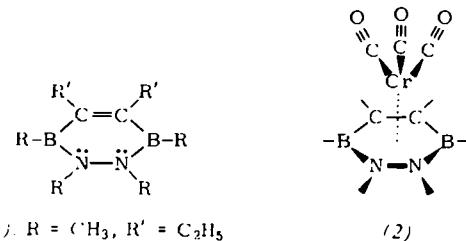
$^{35}\text{Cl}^-$: 32997-85-6 / $^{37}\text{Cl}^-$: 42150-36-7.

- [1] E. Glueckauf, J. Am. Chem. Soc. 81, 5262 (1959).
- [2] G. Dickel u. K. Richter, Z. Naturforsch. 19a, 111 (1964).
- [3] K. G. Heumann u. K. H. Lieser, Z. Naturforsch. 27b, 126 (1972).
- [4] T. Langrad, Acta Chem. Scand. 8, 526 (1954).
- [5] K. G. Heumann, R. Hoffmann u. W. Luecke, Z. Naturforsch. 30b, 497 (1975).
- [6] D. N. Knyazev, Russ. J. Phys. Chem. 35, 298 (1961).
- [7] E. Glueckauf, Trans. Faraday Soc. 54, 1203 (1958).
- [8] D. A. Lee u. J. S. Drury, J. Inorg. Nucl. Chem. 27, 1405 (1965).
- [9] D. C. Whitney u. R. M. Diamond, Inorg. Chem. 2, 1284 (1963).

(1,2-Diaza-3,6-dibora-4-cyclohexen)tricarbonylchrom – ein Komplex mit einem $\eta^6\text{-C}_2\text{B}_2\text{N}_2$ -Liganden^[1]

Von Walter Siebert und Roland Full^[*]

Die zu Benzol und Borazin isoelektronischen Bor-Kohlenstoff-Stickstoff-Heterocyclen sind potentielle Liganden für Metallkomplexe. Wir berichten über die Ligandeneigenschaften des zu den $\text{C}_2\text{B}_2\text{N}_2$ -Isomeren gehörenden 4,5-Diethyl-1,2,3,6-tetramethyl-1,2-diaza-3,6-dibora-4-cyclohexens (1), dessen Synthese^[2] durch Umsetzung von 3,4-Diethyl-2,5-dimethyl-1,2,5-thiadiborolen^[3] mit N,N' -Dimethylhydrazin gelingt. Der flüssige, luftempfindliche 6-Elektronendonator (1) reagiert mit Tris(acetonitril)tricarbonylchrom unter Verdrängung aller drei CH_3CN -Liganden zum roten hexahapto-Komplex (2).



Im Massenspektrum^[4] (70 eV) von (2) erscheinen neben dem Molekül-Ion $\text{LCr}(\text{CO})_3^+ [L=(1)]$ ($I_{\text{rel}}=30$) die Fragment-Ionen: LCrCO^+ (23), LCr^+ (77), L^+ (8), $\{\text{L}-\text{CH}_3\}^+$ (51), $(\text{CH}_3)_4\text{B}_2\text{N}_2\text{Cr}^+$ (100), $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}_2\text{Cr}^+$ (17), $(\text{CH}_3)_3\text{BNCr}^+$ (74), Cr^+ (99), CO^+ (28).

Während nach der 18-Elektronen-Regel (2) als „Ethylenhydrazin“-tricarbonylchrom-Komplex beschrieben werden könnte, verlangt die Betrachtung nach Wade^[5] (Systematisierung von *clos*-, *nido*- und *arachno*-Strukturen) eine Beteiligung der Boratome an der Komplexbindung, da in einer *nido*-Verbindung $n+2$ Elektronenpaare für die Bindungen zwischen n Gerüstatomen erforderlich sind. Im Komplex (2) werden die $2(7+2)$ Elektronen von Bor (2×2), Kohlenstoff (2×3) und Stickstoff (2×4) geliefert. Die erwartete Wechselwirkung zwischen den Boratomen und dem Chromatom geht eindeutig aus der Hochfeldverschiebung des ^{11}B -NMR-Signals (Tabelle 1) hervor, die mit den $\Delta\delta$ -Werten (≈ 8 ppm) von Borazin-tricarbonylchrom-Derivaten übereinstimmt^[6].

Tabelle 1. Spektroskopische Daten von (1) und (2) [a].

Signal	I_{rel}	(1)	(2)
$^1\text{H-NMR}$, δ [ppm] gegen TMS (in C_6D_6)			
$\text{B}-\text{CH}_3$	6(s)	-0.75 (-0.62)	-0.67 (-0.57)
$\text{C}-\text{CH}_3$	6(t) [c]	-1.21	-1.16
$\text{C}-\text{CH}_2$	4(q)	-2.69	-2.4 [b]
$\text{N}-\text{CH}_3$	6(s)	-2.95 (-2.91)	-2.45 (-2.50)
$^{11}\text{B-NMR}$, δ [ppm] gegen $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ (in C_6H_6)			
		-33.8 (-32.3)	-23.4 (-24.2)
IR, $\nu(\text{CO})$ [cm^{-1}] (in C_6H_{12})			1959, 1880 (1963, 1867)

[a] In Klammern Vergleichswerte von Hexamethylborazin bzw. Hexamethylborazin-tricarbonylchrom.

[b] Multiplett infolge magnetischer Nichtäquivalenz der CH_2 -Protonen.

[c] $J = 7.8$ Hz.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bewirkt die Komplexbildung für die BCH_3 -Protonen in (2) wie in der entsprechenden Hexamethyl-

[*] Prof. Dr. W. Siebert und stud. ref. R. Full

Fachbereich Chemie der Universität
355 Marburg, Lahnberge