

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

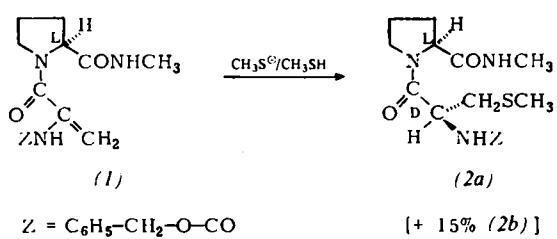
Von Ulrich Schmidt und Elisabeth Öhler^[*]

Die Peptidhormone Kallidin, Eleodozin und β -Melanotropin enthalten L-Serin-L-prolin-Segmente, und in den Hormonen β -Corticotropin-Releasing-Faktor, Oxytocin, Isotocin, Vasoressin 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 Methanthiol bei Natrium-methanthiolat-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 CH₃Br/HCOOH und Abbau des Sulfoniumsalzes in wäßriger NaHCO₃-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, Fp = 112–113°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-NH CH_3 nach der DCC-Methode in 68% Ausbeute hergestellt²¹, $F_p = 127\text{--}130^\circ\text{C}$ aus Essigester). $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ ($c = 1.096$ in CHCl_3).

***N*-Benzylxycarbonyl-*S*-methyl-*D*-cysteinyl-*L*-prolinmethylamide
(2a)**

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

1 mmol NaOC₂H₅ und 500 mg Methanthiol 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 H₂O gewaschen. Die über Na₂SO₄ getrocknete CH₂Cl₂-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 CDCl₃ 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), Fp=105–110°C (aus Essigester/Äther); $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c=0.985 in CHCl₃), 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 / Methanethiol: 74931.

- [1] Aminosäuren und Peptide. 18. Mitteilung. - 17. Mitteilung: [2]. - Zugleich: Dehydroaminosäuren, 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. Šokolovský, T. Sadeh u. A. Patchorník, *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 (NO₃-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 NaNO₃-Lösung eluiert. Die Elutionsgeschwindigkeit betrug 0.35–0.40 ml/min. Das Eluat wurde fraktionsweise aufgefangen und das Isotopenverhältnis ³⁵Cl/³⁷Cl durch Thermionen-Massen-spektrometrie bestimmt.

Bei allen verwendeten Konzentrationen des Elutionsmittels fanden wir eine Anreicherung des schwereren Isotops $^{37}\text{Cl}^-$ 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 Isotopiceffekt-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.