

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

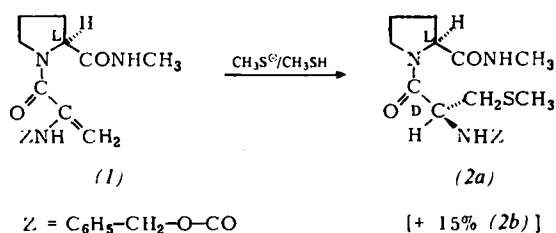
Von Ulrich Schmidt und Elisabeth Öhler^[*]

Die Peptidhormone Kallidin, Eledoisin 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 heterodetischen 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*-Benzyloxycarbonyl-dehydroalanyl-L-prolinmethylamid (**1**) addiert Methanthiol bei Natrium-methanthiolat-Katalyse nahezu ausschließlich (optische Ausbeute mindestens 85 %) zum *N*-Benzyloxycarbonyl-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*-Benzyloxycarbonyl-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, $\text{Fp} = 112\text{--}113^\circ\text{C}$ (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], $\text{Fp} = 127\text{--}130^\circ\text{C}$ (aus Essigester), $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ ($c = 1.096$ in CHCl_3).

N-Benzyloxycarbonyl-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

1 mmol NaOC_2H_5 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 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**), $\text{Fp} = 105\text{--}110^\circ\text{C}$ (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 / Methanthiol: 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. Nebel, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 799 (1973); b) E. Gross, Intra-Sci. Chem. Rep. 5, 405 (1971).
- [4] M. Sokolowsky, 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-Massenspektrometrie 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.

[*] 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.