

Die Nichtäquivalenz der Methylenprotonen zeigt eine Vorzugs konformation der Neopentylgruppen an, in der die $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -Bindung mit der Achse des p-Orbitals am benachbarten Boratom einen Torsionswinkel von ca. 2° bildet^[6]. Aus sterischen Gründen muß (2) daher in einer Konformation vorliegen, in der je zwei *tert*-Butylgruppen *trans*-ständiger Neopentylgruppen die beiden Boratome von oben und von unten abschirmen.

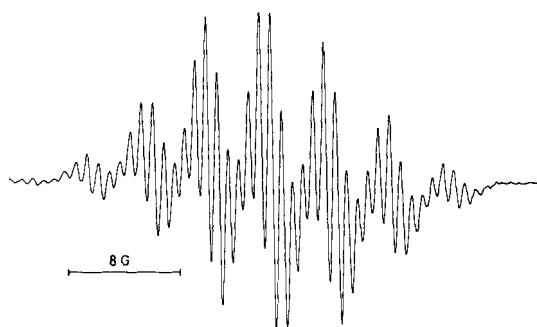


Abb. 1. ESR-Spektrum des Radikal anions (2b) in Dimethoxyethan bei 30°C .

Diese Abschirmung, die das Formelbild nur unzureichend wiedergibt, dürfte ein Grund für die bemerkenswerte Beständigkeit des Radikals (2) sein, das sich ESR-spektroskopisch bequem bis $+140^\circ\text{C}$ ($t_{1/2} \approx 15$ min) untersuchen lässt. (1) zerfällt dagegen bereits bei $+20^\circ\text{C}$ ($t_{1/2} \approx 30$ min) in Trineopentylboran und bisher nicht identifizierte Produkte. Die Beständigkeit des reduzierten Diborans(4) erinnert an die Beständigkeit von Tetramethoxydiboran(4) und Tetra(dimethylamino)diboran(4), in denen der Elektronenmangel an den beiden Boratomen, der die große Reaktivität von Diboranen(4) hervorrufen muß, durch die Elektronenpaare an Sauerstoff und Stickstoff teilweise behoben wird. In (2) ist dieser Elektronenmangel durch das ungepaarte Elektron herabgesetzt.

Die Struktur (2) wird weiter gestützt durch die Eigenschaften des isoelektronischen Radikalkations (3a), das wir durch Oxidation von Tetraneopentylethen mit SbCl_5 in Dichlormethan herstellen konnten. Die Nichtäquivalenz der Methylenprotonen in (3a) ($a^H = 9.87$ und 10.40 G für je 4 H) beweist eine (2) entsprechende Konformation, die die beachtliche Beständigkeit von (3a) ($t_{1/2} \approx 1$ h bei $+40^\circ\text{C}$) erklärt.

Die Kopplungskonstante der Methylenprotonen in (2) (ca. 4 G) ist erheblich kleiner als in (3a) (ca. 10 G). Dies ist in Einklang mit der Struktur eines Radikal anions: Kopplungskonstanten von β -Protonen sind in Radikal anionen stets viel kleiner als in entsprechenden Radikalkationen^[7].

Erstaunlich klein ist die ^{11}B -Kopplungskonstante von 0.8 G^[8]. Aufspaltungen dieser Größe können bei mäßig aufgelösten ESR-Spektren aufgrund der Linienbreite unentdeckt bleiben. Versuche, beständige Tetraalkyldiborane(4) zu Radikal anionen zu reduzieren, wurden als Mißerfolge interpretiert^[9], weil die ESR-Spektren keine Aufspaltung durch zwei Boratome erkennen ließen. Diese könnte nach den Befunden an (2) durchaus in der Linienbreite von 3.6 G verborgen sein. Die mit (2) vergleichbare Beständigkeit des bei der Reduktion von 1,2-Di-*tert*-butyl-1,2-dineopentyl diboran(4) beobachteten Radikals legt nahe, daß es sich um eine weitere Spezies mit B—B-Einelektronen- π -Bindung handelt.

Eingegangen am 13. März 1981 [Z 869]

[1] Bor-Bor- π -Bindungen liegen ebenfalls in zwei mit C_5H_5^- isoelektronischen $\text{C}_2\text{B}_3\text{H}_5^-$ -Heterocyclen vor, die jedoch nur als zentrale Liganden von Tripeldecker-Sandwichkomplexen bekannt sind [2].

[2] W. T. Robinson, R. N. Grimes, Inorg. Chem. 14, 3056 (1975), zit. Lit.

[3] Die Struktur $[\text{Aryl}_3\text{B}-\text{B}\text{Aryl}_2]^-$, Aryl = $p-(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$, mit B—B- π -Bindungsanteil schlugen Leffler et al. [4] für ein Radikal vor, das reversibel aus Aryl_3B^- und Na/K entsteht und ein $1:2:3:4:3:2:1$ -ESR-Multiplett mit 3.1 G-Intervallen zeigt. Gegen diese Struktur spricht insbesondere das Fehlen einer Aufspaltung durch die 8 o-Protonen, die etwa halb so groß sein sollte wie in $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{B}^-$ ($a_o^H = 1.99$ G [4]).

[4] J. E. Leffler, G. B. Watts, T. Tanigaki, E. Dolan, D. S. Miller, J. Am. Chem. Soc. 92, 6825 (1970).

[5] Die Kombination $^{11}\text{B}-^{10}\text{B}$ kommt zu 65.9% vor. Die für die Kombination $^{11}\text{B}-^{10}\text{B}$ (30.6%) zu erwartende Aufspaltung mit $a^{11}\text{B} = 0.8$ und $a^{10}\text{B} = 0.27$ G ist bei einer experimentellen Linienbreite von 0.25 G nicht aufgelöst.

[6] Berechnet mit $a^H = \text{B} \cdot \cos^2(60^\circ \pm \phi)$, ϕ = Torsionswinkel.

[7] Übersicht: K. Scheffler, H. B. Siegmann: Elektronenspinresonanz, Springer-Verlag, Berlin 1970, S. 461 ff.

[8] Bei Gültigkeit der Karplus-Fraenkel-Beziehung $a^X = (Q_1^X - Q_2^X) \cdot \rho$ müssen die σ - π -Parameter Q_1^X und Q_2^X , die bei X = C mit ca. 40 und 14 G stark verschieden sind, bei X = B ähnlich groß ($Q_1^B - Q_2^B \approx 1.6$ G) sein.

[9] K. Schlüter, A. Berndt, Angew. Chem. 92, 64 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 57 (1980).

Zur Struktur des helicalen N-Terminus im Alamethicin - α -Helix oder 3_{10} -Helix?^[**]

Von Thomas Butters, Peter Hütter, Günther Jung, Norbert Pauls, Heribert Schmitt, George M. Sheldrick und Werner Winter^[†]

Die Polypeptid-Antibiotika Alämethicin (2), Suzukacillin und Trichotoxin bilden in Lipid-Doppelschicht-Membranen spannungsabhängige, ionenleitende Poren mit diskreten Leitwerten^[1]. Das Studium dieser Modellsysteme könnte möglicherweise zu einem besseren Verständnis der Nervenreizleitung in biologischen Membranen beitragen, wenn die molekularen Strukturen der aus Oligomeren entstehenden Poren bekannt wären.

Durch CD- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie wurde für die natürlichen Peptid-Antibiotika und für synthetische Analoga ein stark solvensabhängiger α -Helixgehalt von 20–40% gefunden^[2]. Neben einem nichthelicalen C-terminalen Segment aus 6 oder 7 Aminosäureresten ist ein N-Terminus aus 10–12 Aminosäureresten strukturelle Voraussetzung für Porenbildung und hämolytische Wirkung^[3]. Alternierende Sequenzen, z. B. (Aib-Ala)_n mit der stark den Konformationsspielraum einschränkenden α -Aminoiso-buttersäure, verleihen den Polypeptid-Antibiotica einen besonders in lipophiler Umgebung sehr stabilen α -Helix-Dipol.

In mehreren neueren Arbeiten wird die Vermutung geäußert, daß in Alamethicin auch eine 3_{10} -Helix vorliegen könnte^[4]. Beispielsweise hat die Röntgen-Strukturanalyse des N-terminalen Tetrapeptids von (2), Z-Aib-L-Pro-Aib-L-Ala-OMe, gezeigt, daß dieses kurze Peptid eine Windung einer 3_{10} -Helix bildet. Auch die Röntgen-Strukturdaten

[†] Doz. Dr. W. Winter [†], Dipl.-Chem. T. Butters, Dipl.-Chem. P. Hütter, Dipl.-Chem. N. Pauls
Prof. Dr. G. Jung [†], Dipl.-Chem. H. Schmitt
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen
Prof. Dr. G. M. Sheldrick
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[+] Korrespondenzautoren.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

von Tos-(Aib)₅-OMe und Z-(Aib)₅-OtBu mit jeweils drei Typ-III- β -Turns^[9] schienen auf die 3_{10} -Helix hinzuweisen^[4]. Andererseits bezeichnen Burgess und Leach^[5] Aib aufgrund von Konformationsberechnungen als „obligatory α -helicogenic residue“.

Da wir bisher wegen der natürlichen Mikroheterogenität der Peptid-Antibiotika keine brauchbaren Einkristalle erhielten, haben wir für spektroskopische und röntgenanalytische Zwecke das Modell (1) der N-terminalen Alamethicin-Helix mit elf Aminosäureresten synthetisiert^[6].

Helicales Undecapeptid (1):

Boc-L-Ala¹-Aib²-Ala³-Aib⁴-Ala⁵-Glu(OBzl)⁶-Ala⁷-Aib⁸-Ala⁹-Aib¹⁰-Ala¹¹-OMe

Alamethicin (2):

Ac-Aib¹-L-Pro²-Aib³-Ala⁴-Aib⁵-Ala (oder Aib)⁶-Gln⁷-Aib⁸-Val⁹-Aib¹⁰-Gly¹¹-Leu¹²-Aib¹³-Pro¹⁴-Val¹⁵-Aib¹⁶-Aib¹⁷-Glu¹⁸-Gln¹⁹-Pheol²⁰

Aib = α -Aminoisobuttersäure (2-Methylalanin), Pheol = L-Phenylalaninol, Ac = Acetyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Bzl = Benzyl, Me = Methyl

Aus Dichlormethan/Hexan konnten Einkristalle von (1) gezüchtet werden, die in Abwesenheit von Mutterlauge allerdings innerhalb von Sekunden zerstören. Von zwei „überlebenden“ Kristallen konnten wir mehrere Datensätze mit einem Vierkreisdiffraktometer^[7] sammeln. Die

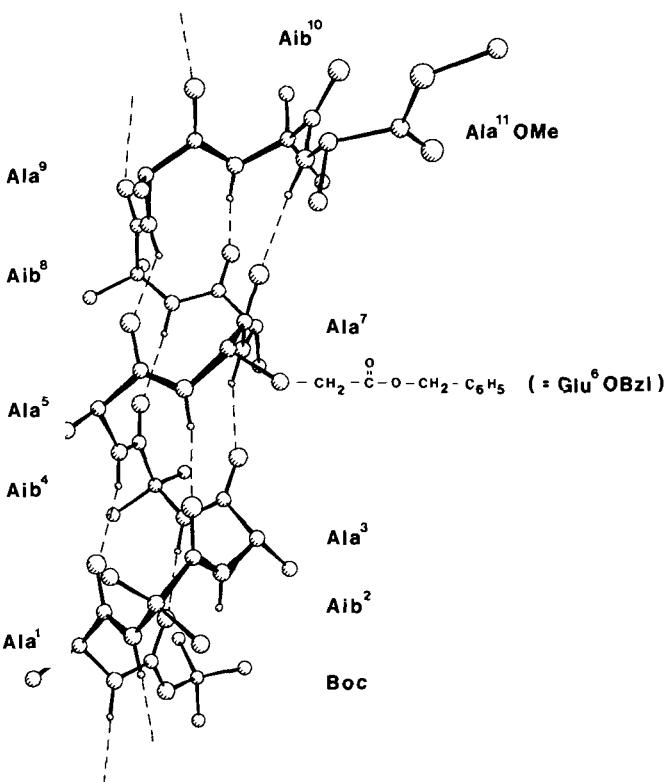


Abb. 1. Perspektivische Darstellung des Peptid-Grundgerüsts von (1). Um die Übersicht zu erleichtern, wurden die Atome der Glu⁶(OBzl)-Seitenkette weggelassen. Intra- und intermolekulare H-Brücken sind durch gestrichelte Linien angegeben.

Lösung der Struktur mit direkten Methoden (P2₁, 90 Natriumwasserstoffatome) gelang nach zahllosen vergeblichen Versuchen mit den üblichen Programmsystemen schließlich mit einem neuen Zufallsphasenverfeinerungs- + E-Fourier-Recycling-Programm^[8]. Der gegenwärtige

Stand der isotropen Strukturverfeinerung beträgt $R = 0.12$ (4327 Reflexe mit $F \geq 3\sigma(F)$, 6 Solvens-Dichlormethan-Moleküle pro Elementarzelle).

Neun der elf Aminosäuren von (1) sind Teil einer α -Helix, nur die beiden C-terminalen Aminosäuren Aib¹⁰ und Ala¹¹ bilden einen β -Turn (Abb. 1). Dadurch gelangen die Carbonylgruppen von Aib⁸ und Ala⁹ an die Molekülperipherie und fungieren als Akzeptoren für zwei intermolekulare H-Brücken mit den NH-Gruppen von Ala¹ und Aib² eines Nachbarmoleküls. Die auf diese Weise Kopf-Schwanz-verknüpften α -Helices bilden antiparallel verlaufende Ketten.

Aufgrund der Kristallstruktur von (1) können wir annehmen, daß in den Antibiotica Alamethicin, Suzukacillin und Trichotoxin keine 3_{10} -, sondern α -Helix-Konformationen vorliegen. Nur die letzten drei Aminosäuren von (2), Ac-Aib¹-Pro²-Aib³-, können β -turnartig die α -Helix abschließen^[2,3]. Im CD-Spektrum zeigt gelöstes Undecapeptid (1) die für eine α -Helix typischen Cotton-Effekte und im ¹³C-NMR-Spektrum die ausgeprägte, helixbedingte, magnetische Nichtäquivalenz der geminalen Aib-C_β-Atome, die auch bei den natürlichen Peptiden und anderen synthetischen Analoga beobachtet wurde^[2,3,6]. Eine antiparallele Anordnung der Helices aggregierter Alamethicin-Moleküle ist auch in der Lipidmembran möglich; die Öffnung einer ionenleitenden Pore könnte dadurch erfolgen, daß die bei einem Spannungspuls auftretenden hohen lokalen Feldstärken eine parallele Anordnung der Helices bewirken. Bei Versuchen mit planaren Lipidmembranen wurde neben der spannungsabhängigen Porenbildung eine zusätzliche, nur schwach spannungsabhängige Leitfähigkeit beobachtet^[1]. Diese könnte mit Aggregaten antiparaler Helices erklärt werden.

Eingegangen am 9. März 1981 [Z 871]

CAS-Registry-Nummern:
(1): 79083-85-5 / (2): 27061-78-5.

- [1] G. Boheim, H. A. Kolb, J. Membr. Biol. 38, 99 (1978), zit. Lit.; B. Sakmann, G. Boheim, Nature 282, 336 (1979); G. Boheim, K. Janko, D. Leibfritz, T. Ooka, W. A. König, G. Jung, Biochim. Biophys. Acta 433, 182 (1976); G. Boheim, G. Irmscher, G. Jung, ibid. 507, 485 (1978).
- [2] G. Jung, N. Dubischar, D. Leibfritz, Eur. J. Biochem. 54, 395 (1975); W. Mayr, R. Oekonomopoulos, G. Jung, Biopolymers 18, 425 (1979); W. Mayr, G. Jung, Liebigs Ann. Chem. 1980, 1489; R. Oekonomopoulos, G. Jung, Biopolymers 19, 203 (1980).
- [3] G. Jung, H. Brückner, R. Oekonomopoulos, G. Boheim, E. Breitmaier, W. A. König in E. Gross, J. Meienhofer: Peptides: Structure and Biological Function, Proc. 6th Am. Pept. Symp. 1978, Pierce Chem. Comp., Rockford 1979, S. 647; G. Irmscher, G. Jung, Eur. J. Biochem. 80, 165 (1977); H. Brückner, W. A. König, M. Greiner, G. Jung, Angew. Chem. 91, 508 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 476 (1979).
- [4] N. Shamala, R. Nagaraj, P. Balaram, Biochem. Biophys. Res. Commun. 79, 292 (1977); G. D. Smith, W. L. Duax, E. W. Czerwinski, N. E. Kendrick, G. R. Marshall, F. S. Mathews in M. Goodman, J. Meienhofer: Peptides, Proc. 5th Am. Pept. Symp. 1977, Wiley, New York 1978, S. 277; N. Shamala, R. Nagaraj, P. Balaram, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 996; E. Benedetti, C. Pedone, C. Toniolo, Abstr. 16th Eur. Pept. Symp., Copenhagen 1980, S. 150; R. Nagaraj, N. Shamala, P. Balaram, J. Am. Chem. Soc. 101, 16 (1979); siehe auch B. R. Malcolm, Biopolymers 16, 2591 (1977).
- [5] A. W. Burgess, S. J. Leach, Biopolymers 12, 2599 (1973).
- [6] H. Schmitt, Diplomarbeit, Universität Tübingen 1979.
- [7] NONIUS CAD4, Datensätze mit Mo_{Kα}- sowie mit Cu_{Kα}-Strahlung (Graphitmonochromator) bei -130°C (Mo) und Raumtemperatur (Cu). Die beste Auflösung wurde mit einem Raumtemperatur-Cu-Datensatz erreicht, und nur mit diesen Daten gelang die Lösung des Phasenproblems. Abb. 1 und die Zellkonstanten $a = 10.702(1)$, $b = 24.225(3)$, $c = 13.817(1)$ Å, $\beta = 96.11(6)^{\circ}$ beziehen sich ebenfalls auf diesen Datensatz.
- [8] G. M. Sheldrick, 1981, noch unveröffentlicht.
- [9] β -Turn („ β -Bend“) ist ein durch H-Brücken stabilisierter Knick in einer Peptidkette.