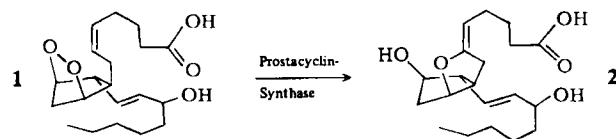


- [1] K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939; H.-P. Krimmer, B. Stowasser, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5135.
 [2] Y. Apelöig, R. Schriever, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 411; P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 348.
 [3] Von allen isolierten Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.
 [4] $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3); UV (in *n*-Hexan). a) 5: gelbe Nadeln, $\text{Fp} = 110^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.23$ (s; 9 H, *tBu*); 1.36 (s; 9 H, *tBu*); 1.70 (m; 6 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.56 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz; 1 H, H-2); 6.16 (d, $J = 2.3$ Hz; 1 H, H-4); 7.37 (s; 1 H, H-6). UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 220$ (3.82) sh; 327 (4.47) nm. - b) 6: farblose Plättchen, $\text{Fp} = 50^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.31$ (s; 18 H, *tBu*); 1.56 (m; 2 H, CH_2); 1.73 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.13 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 6.83 (d, $J = 2$ Hz; 2 H, H-2, H-6); 6.95 (t, $J = 2$ Hz; 1 H, H-4). UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 217$ (4.36); 254 (4.03); 285 (3.20) sh nm. - c) 8: farbloses Öl, $K_p = 85^\circ\text{C}/10^{-4}$ Torr; $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1.32$ (s; 18 H, *tBu*); 7.15–7.45 (m; 8 H, arom. H). UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 235$ (3.96); 252 (4.08); 276 (3.76) nm. - d) 14: farblose Nadeln, $\text{Fp} = 245^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.12$ (s; 9 H, *tBu*); 1.24 (s; 9 H, *tBu*); 6.98–8.02 (m; 16 H, arom. H).
 [5] a) R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* 72 (1960) 91; b) G. Köbrich, *Angew. Chem.* 79 (1967) 22; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 41; *ibid.* 84 (1972) 557 bzw. 11 (1972) 473; H. Siegel, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 55.

Die Prostacyclin-Synthase, ein Cytochrom-P450-Enzym

Von Hermann Graf, Hans Heinrich Ruf und Volker Ullrich*

Prostacyclin (PGI_2) 2 ist eine physiologisch hochaktive, interzelluläre hormonähnliche Substanz, die eine Relaxation der glatten Muskeln und eine Aggregationshemmung der Blutplättchen bewirkt^[1]. Die Biosynthese erfolgt durch Umlagerung des Arachidonsäurederivats 9,11-Epidoxy-15-hydroxy-5,13-icosadiensäure (PGH_2) 1.



Der Mechanismus dieser Isomerisierung war bisher unbekannt. Ausgehend von Arbeiten zur Sauerstoffaktivierung durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen haben wir postuliert^[2], daß die PGI_2 -Synthase im aktiven Zentrum eine Fe^{III} -Häm-Thiolatgruppe enthält. Solche Häm-Enzyme sind ESR-spektroskopisch durch ein low-spin-Signal und absorptionsspektroskopisch durch eine Rotverschiebung der Soret-Bande des $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-CO}$ -Komplexes ($\lambda = 450$ nm) charakterisiert^[3]. Da diese beiden Eigenschaften eine eindeutige Zuordnung zu den Cytochrom-P450-Enzymen ermöglichen, reinigten wir die PGI_2 -Synthase, um unsere Hypothese zu prüfen.

Reine PGI_2 -Synthase wurde als homogenes Protein (Molekulargewicht 49 000) affinitätschromatographisch aus Detergentsolubilisierten Mikrosomen aus Schweineaorten gewonnen. Das Absorptionsspektrum des oxidierten Enzyms ähnelt denen der bisher bekannten Cytochrom-P450-Monooxygenasen (Fig. 1, A). Reduktion des Enzyms mit Na-Dithionit in Gegenwart von CO ergab, allerdings sehr langsam ($t_{1/2} \approx 5$ min), die typische Rotverschiebung der Soret-Bande (Fig. 1, B); vollständige Reduktion fand nicht statt. Eine enzymatische Reduktion mit

NADPH_2 unter Zusatz von NADPH_2 -Cytochrom-P450-Reduktase – wie sie von der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase bekannt ist – gelingt nicht.

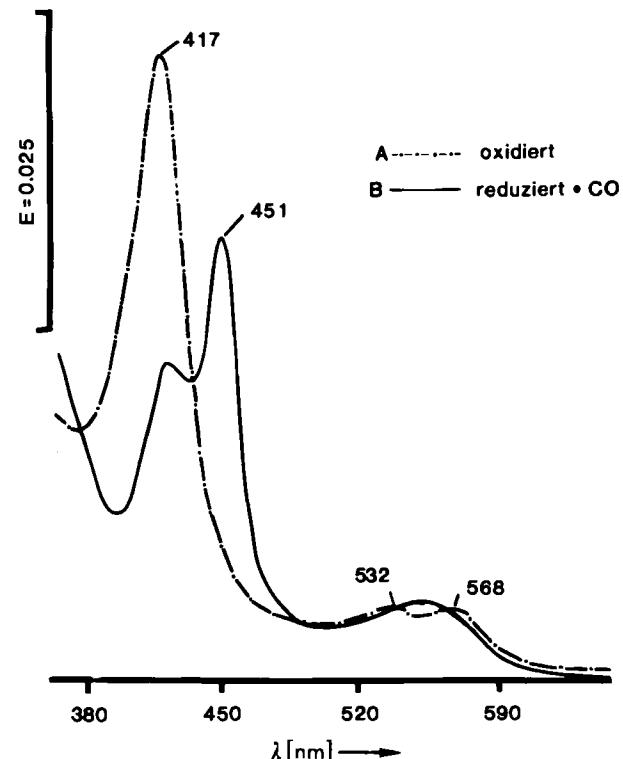


Fig. 1. Absorptionsspektren der Prostacyclin-Synthase.

Das ESR-Spektrum der PGI_2 -Synthase bei tiefer Temperatur zeigt Figur 2, A. Zum Vergleich ist das Spektrum der Monooxygenase in Lebermikrosomen aufgeführt (Fig. 2, B). Die PGI_2 -Synthase weist den typischen g -Tensor der Cytochrom-P450-Enzyme auf, obgleich eine etwas größere Anisotropie auffällt ($g_x = 2.46$, $g_z = 1.90$). Solche Schwankungen werden jedoch auch bei anderen P450-Enzymen beobachtet^[4].

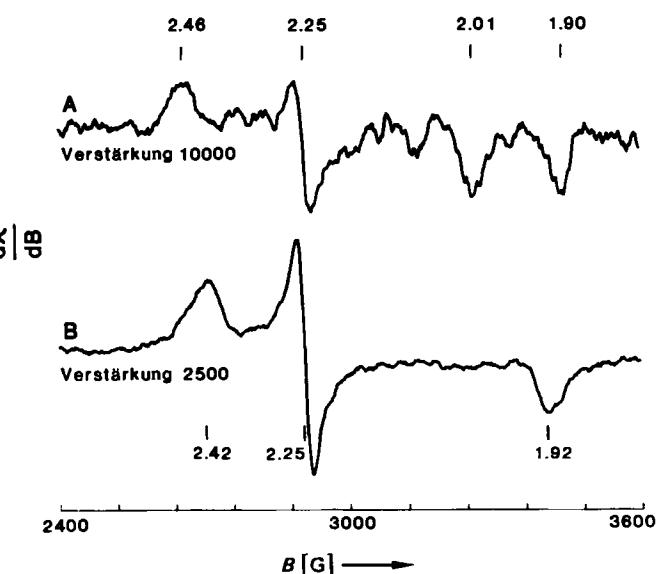
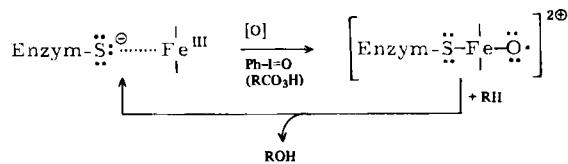


Fig. 2. ESR-Spektren von Prostacyclin-Synthase (A) und von Cytochrom-P450 in Lebermikrosomen (B).

Nachdem sichergestellt war, daß es sich bei der PGI_2 -Synthase um ein Cytochrom-P450-Enzym handelt, fragte sich, welche Rolle die Häm-Thiolatgruppe bei der Kata-

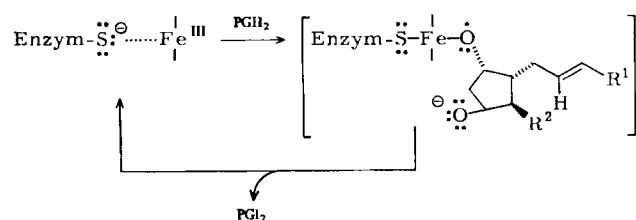
[*] Prof. Dr. V. Ullrich, H. Graf
 Fakultät für Biologie der Universität
 Postfach 5560, D-7750 Konstanz
 H. H. Ruf
 Institut für Physiologische Chemie, Universität des Saarlands
 D-6650 Homburg-Saar

lyse der Umlagerungsreaktion spielt. Im Gegensatz zu den P450-Monoxygenasen benötigt die PGI₂-Synthase keine Elektronen, und Fe^{III} wird nicht zu Fe^{II} reduziert. Dies erinnert an die unphysiologische Übertragung von Sauerstoffatomen aus Iodosylbenzol^[5] oder Persäuren auf Substrate (RH) der Monoxygenase (Schema 1).



Schema 1.

Analog läßt sich die PGH₂-Umlagerung als heterolytische Spaltung der Peroxidbindung unter Aktivierung des 9-O-Atoms formulieren (Schema 2). Gemeinsam ist somit beiden Cytochrom-P450-Enzymen die Aktivierung des Sauerstoffs, für die offensichtlich die Wechselwirkung mit dem *trans*-Thiolatliganden entscheidend ist.



Schema 2.

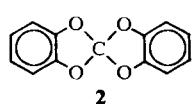
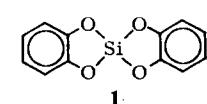
Eingegangen am 7. Februar 1983 [Z 271]

- [1] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263 (1976) 663; W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 751.
- [2] V. Ullrich, L. Castle, P. Weber, *Biochem. Pharmacol.* 30 (1981) 2033.
- [3] V. Ullrich, *Angew. Chem.* 84 (1972) 689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 701.
- [4] M. Chevion, J. Peisach, W. E. Blumberg, *J. Biol. Chem.* 252 (1977) 3637.
- [5] F. Lichtenberger, W. Nastainczyk, V. Ullrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 70 (1976) 939.

Kristall- und Molekülstruktur von Bis(1,8-naphthalindioxy)silan – zur Kontroverse über planar tetrakoordiniertes Silicium in Orthokieselsäureestern**

Von J. W. Bibber, C. L. Barnes, D. van der Helm und Jerry J. Zuckerman*

Über die Struktur von Bis(*o*-phenylenoxy)silan 1, das einer von uns vor zwanzig Jahren direkt aus Silicium herstellte^[1], hat sich in dieser Zeitschrift eine Kontroverse entwickelt.



[*] Prof. Dr. J. J. Zuckerman, Dr. J. W. Bibber, Dr. C. L. Barnes, Prof. Dr. D. van der Helm
Department of Chemistry, University of Oklahoma
Norman, OK 73019 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom U. S. Office of Naval Research, von der U. S. National Science Foundation (Grant CHE-78-26548, J. J. Z.) und vom U. S. National Cancer Institute (Grant CA-17562, D. v. d. H.) unterstützt. Wir danken der University of Oklahoma für Computerzeit.

Das glasartige, vermutlich polymere Produkt, vor kurzem mit großer Mühe kristallisiert, hat eine andere Raumgruppe (P2₁/c) als der analoge Orthokieselsäureester 2 (Pccn). 2 enthält das erwartete tetraedrische Spiro-C-Atom (\angle O-C-O 108.3–111.7°). Bei 1 gelang keine detaillierte Strukturaufklärung, weil die Kristalle nicht stabil genug waren. Es wurde jedoch gefolgt, daß die beiden Silicium-Atome in der Elementarzelle (falls die Zuordnung der Raumgruppe richtig ist) sich auf speziellen Symmetriezentren befinden müssen, welche die Planarität des SiO₄-Systems erfordern^[2]. Diese Folgerung wird durch theoretische Argumente gestützt, die nur einen kleinen Energieunterschied zwischen tetraedrisch und planar koordiniertem Silicium ergeben^[2,3]. Das π -System von Brenzcatechin soll die Planarisierung erleichtern^[2].

Diesen Folgerungen ist entgegengesetzt worden, daß 1, falls es in der Raumgruppe P2/c kristallisierte, kein planar koordiniertes Silicium enthalten müßte; daß eine mögliche Fehlordnung im Kristall es verhinderte, von der Raumgruppe auf die Molekülsymmetrie zu schließen; und daß möglicherweise anstelle von 1 dessen Hydrolyseprodukt Brenzcatechin untersucht wurde, das ähnliche Zelldimensionen aufweist^[4]. Es gibt aber auch Gegenargumente^[5]. Wir berichten nun über die Struktur von Bis(1,8-naphthalindioxy)silan 3 (Fig. 1).

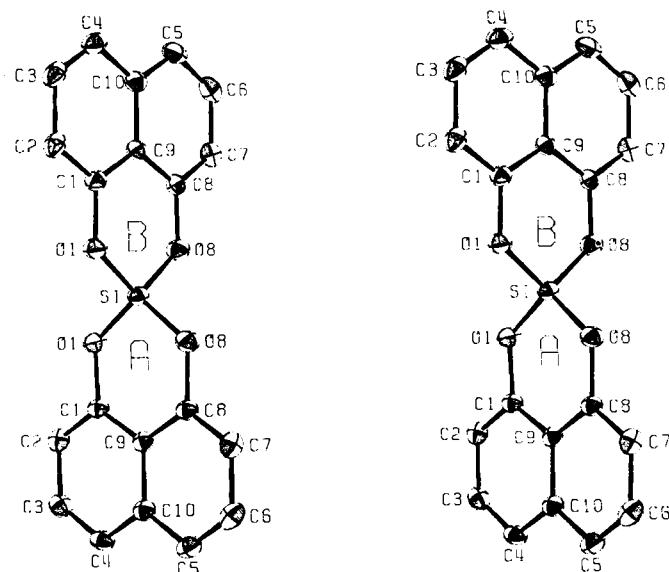


Fig. 1. Stereobild der Struktur des Orthokieselsäureesters 3 im Kristall.

Die Winkel am Spiro-Si-Atom von 3 entsprechen tetraedrischer Koordination (Mittelwert \angle O-Si-O 109.48(6)°, Bereich 106.90(6)–111.61(6)°). Es gibt keine kurzen intermolekularen Kontakte, die nahelegen würden, daß eine Wechselwirkung mit Donororbitalen der Sauerstoffatome benachbarter Moleküle eine oktaedrische Geometrie am Silicium herbeiführt. Das 1,8-Dioxysystem wird durch die Naphthalindioxygruppen planar gehalten, so daß ein „Homologes“ von 1 mit sechsgliedrigem Ring entsteht. Intramolekulare Abstände in 3: O1...O8 2.601(2) Å (Mittelwert) [in 2: 2.250 Å^[2]], O(1A)...O(1B) und O(8A)...O(8B) 2.676(2) bzw. 2.646(2) Å [in 2: 2.285 Å^[2]], O(1A)...O(8B) und O(1B)...O(8A) 2.655(2) bzw. 2.668(2) Å.

Demnach gibt es immer noch keinen eindeutigen Beweis für planar tetrakoordiniertes Silicium^[8].

Eingegangen am 5. November 1982 [Z 195]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 668–674