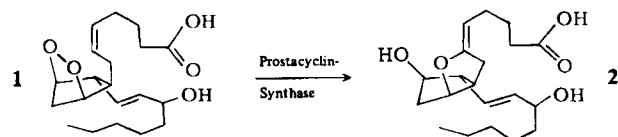


- [1] K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939; H.-P. Krimmer, B. Stowasser, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5135.
- [2] Y. Apeloig, R. Schrieber, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 411; P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 348.
- [3] Von allen isolierten Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.
- [4] ¹H-NMR (in CDCl₃); UV (in *n*-Hexan). a) 5: gelbe Nadeln, Fp = 110 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.23 (s; 9 H, tBu); 1.36 (s; 9 H, tBu); 1.70 (m; 6 H, CH₂-CH₂-CH₂); 3.56 (m; 4 H, CH₂-N-CH₂); 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: λ_{max}(lg ε) = 220 (3.82) sh; 327 (4.47) nm. - b) 6: farblose Plättchen, Fp = 50 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.31 (s; 18 H, tBu); 1.56 (m; 2 H, CH₂); 1.73 (m; 4 H, CH₂-CH₂-CH₂); 3.13 (m; 4 H, CH₂-N-CH₂); 6.83 (d, J = 2 Hz; 2 H, H-2, H-6); 6.95 (t, J = 2 Hz; 1 H, H-4). UV: λ_{max}(lg ε) = 217 (4.36); 254 (4.03); 285 (3.20) sh nm. - c) 8: farbloses Öl, Kp = 85 °C/10⁻⁴ Torr; ¹H-NMR (60 MHz): δ = 1.32 (s; 18 H, tBu); 7.15-7.45 (m; 8 H, arom. H). UV: λ_{max}(lg ε) = 235 (3.96); 252 (4.08); 276 (3.76) nm. - d) 14: farblose Nadeln, Fp = 245 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 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 (PGI₂) 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 (PGH₂) 1.



Der Mechanismus dieser Isomerisierung war bisher unbekannt. Ausgehend von Arbeiten zur Sauerstoffaktivierung durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase haben wir postuliert^[2], daß die PGI₂-Synthase im aktiven Zentrum eine Fe^{III}-Häm-Thiolatgruppe enthält. Solche Häm-Enzyme sind ESR-spektroskopisch durch ein low-spin-Signal und absorptionspektroskopisch durch eine Rotverschiebung der Soret-Bande des Fe^{II}-CO-Komplexes (λ = 450 nm) charakterisiert^[3]. Da diese beiden Eigenschaften eine eindeutige Zuordnung zu den Cytochrom-P450-Enzymen ermöglichen, reinigten wir die PGI₂-Synthase, um unsere Hypothese zu prüfen.

Reine PGI₂-Synthase wurde als homogenes Protein (Molekulargewicht 49 000) affinitätschromatographisch aus Detergens-solubilisierten Mikrosomen aus Schweinearten 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} ≈ 5 min), die typische Rotverschiebung der Soret-Bande (Fig. 1, B); vollständige Reduktion fand nicht statt. Eine enzymatische Reduktion mit

NADPH₂ unter Zusatz von NADPH₂-Cytochrom-P450-Reduktase – wie sie von der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase bekannt ist – gelingt nicht.

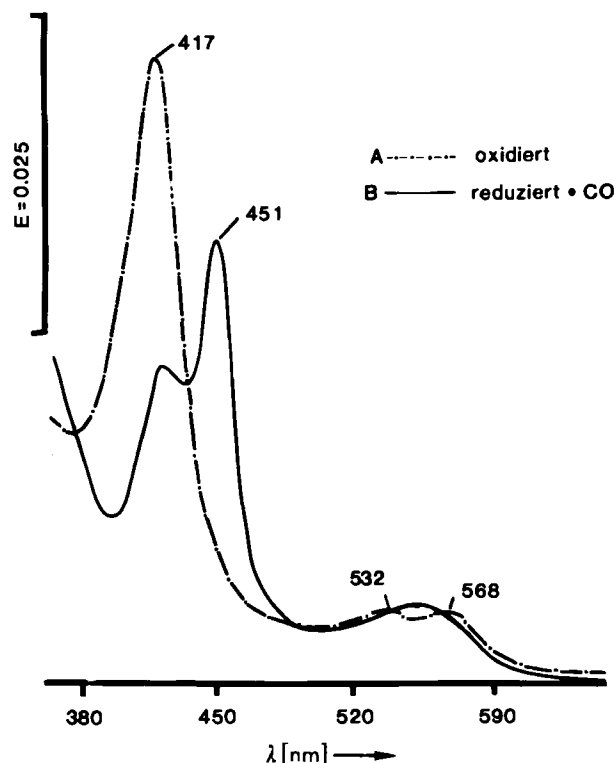


Fig. 1. Absorptionsspektren der Prostacyclin-Synthase.

Das ESR-Spektrum der PGI₂-Synthase bei tiefer Temperatur zeigt Figur 2, A. Zum Vergleich ist das Spektrum der Monooxygenase in Lebermikrosomen aufgeführt (Fig. 2, B). Die PGI₂-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].

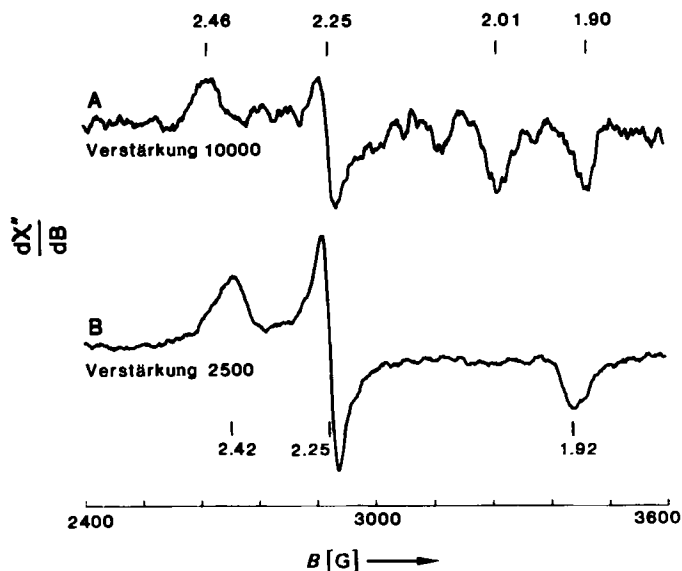


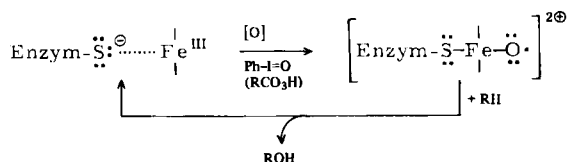
Fig. 2. ESR-Spektren von Prostacyclin-Synthase (A) und von Cytochrom-P450 in Lebermikrosomen (B).

Nachdem sichergestellt war, daß es sich bei der PGI₂-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

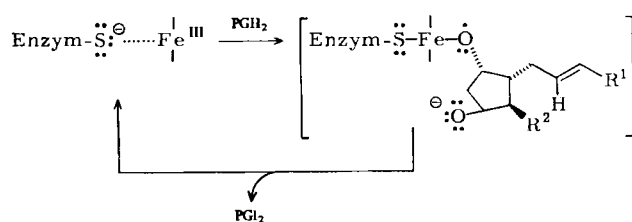
H. H. Ruf
Institut für Physiologische Chemie, Universität des Saarlands
D-6650 Homburg-Saar

lyse der Umlagerungsreaktion spielt. Im Gegensatz zu den P450-Monooxygenasen 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 Monooxygenase (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.

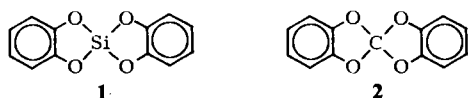
Eingegangen am 7. Februar 1983 [Z 271]

- [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*-phenylendioxy)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 (∠ O-C-O 108.3–111.7°). Bei 1 gelang keine detaillierte Strukturaufklärung, weil die Kristalle nicht stabil genug waren. Es wurde jedoch gefolgert, daß die beiden Si-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 entgegengehalten worden, daß 1, falls es in der Raumgruppe P2₁/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).

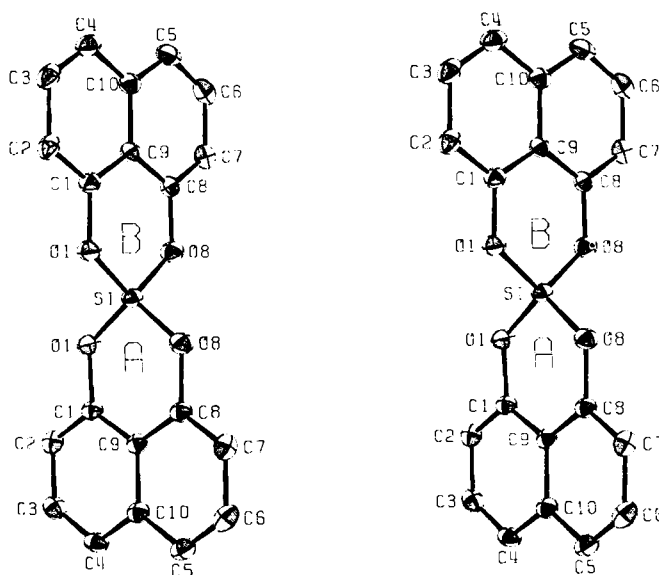


Fig. 1. Stereobild der Struktur des Orthokieselsäureesters 3 im Kristall.

Die Winkel am Spiro-Si-Atom von 3 entsprechen tetraedrischer Koordination (Mittelwert ∠ 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 Naphthalingruppen 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