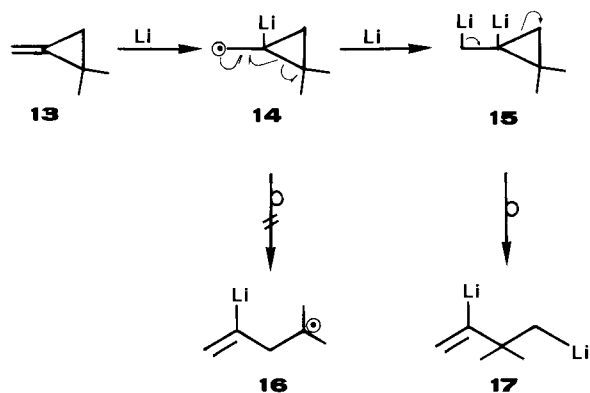


tren nicht zu entnehmen sind. Das Auftreten mehrerer Signale im  $^6\text{Li}$ -NMR-Spektrum zwischen  $-20$  und  $-80^\circ\text{C}$  spricht nicht zwingend gegen eine doppelt überbrückte Struktur, sondern könnte auch auf das gleichzeitige Vorliegen unterschiedlicher Assoziate zurückzuführen sein. Leider entsprechen die bisher erhaltenen Kristalle nicht den Erfordernissen für eine Röntgenstrukturanalyse.

Hinweise auf den Mechanismus der Spaltung von **3** mit Lithium lieferte die Umsetzung von 2,2-Dimethylmethylen-cyclopropan **13** mit Lithiumpulver unter den gleichen Bedingungen (Schema 2), bei der **17** entstand. Dies spricht dafür, daß das primär entstehende Radikalanion **14** noch vor der Öffnung des Ringes (zu **16**) ein zweites Lithiumatom unter Bildung des 1-Lithiomethylcyclopropyllithiums **15** aufnimmt. **15** geht dann als Cyclopropylcarbinyllithium-Derivat die bekannte<sup>[10]</sup> anionische Umlagerung unter Ringöffnung zum primären Homoallyllithium-Derivat **17** ein<sup>[11]</sup>.



Schema 2.

#### Arbeitsvorschrift

Zu 2.5 g (0.36 mol) Lithiumpulver (2% Natrium), suspendiert in 50 mL wasserfreiem Diethylether, tropft man unter Argon zunächst bei Raumtemperatur etwa 10% einer Lösung von 8.0 g (0.15 mol) **3** [12] in 50 mL Diethylether. Nach dem „Anspringen“ der Reaktion (Gelbfärbung der Reaktionsmischung, Rückfluß) wird die restliche Lösung bei Eiskühlung zugegeben, damit **3** ( $K_p = 10^\circ\text{C}$ ) nicht teilweise verdampft. Anschließend rührt man noch 1/2 h bei Raumtemperatur und filtriert dann überschüssiges Lithium unter Schutzgas ab. Ausbeute: 70–75% **5**; sehr stabil (Halbwertszeit der Zersetzung 27 d bei Raumtemperatur).

Eingegangen am 22. Juli 1988 [Z 2881]

## Erhalt der Konfiguration bei der nicht-Darwinistischen Evolution von Cytochrom c

Von Shosuke Kojo\*, Koushi Fukunishi und Ikuyo Tsukamoto

Das Cytochrom c von Eukaryonten weist als Charakteristikum zwei Sulfidbindungen zwischen Cysteinresten des Apoproteins und der Hämingruppe auf. Durch saure Hydrolyse von Cytochrom c erhält man die prosthetische Gruppe, das Hämin c **1** (Abb. 1). Da Cytochrom c in einer Vielzahl von Organismen vorkommt, eignet es sich vorzüglich für Untersuchungen zur molekularen Evolution, besonders im Hinblick auf Veränderungen in der Aminosäuresequenz<sup>[1,2]</sup>. Diese Untersuchungen sind in Zusammenhang zu sehen mit der Vorstellung einer nicht-Darwinistischen<sup>[3]</sup>, d.h. neutralen Evolution<sup>[4]</sup>, bei der Unterschiede in homologen Proteinen einer genetischen Verschiebung ohne selektierenden Vorteil zugeschrieben werden. So unterscheidet sich beispielsweise das Cytochrom c des Pferdes von dem der Bäckerhefe in 45 von insgesamt 110 Aminosäureresten<sup>[5]</sup>. Diese Zahl ist sehr groß gemessen daran, daß in vielen Fällen schon der Ersatz einer einzigen Aminosäure eine drastische Veränderung in der Funktion des Proteins bewirkt.

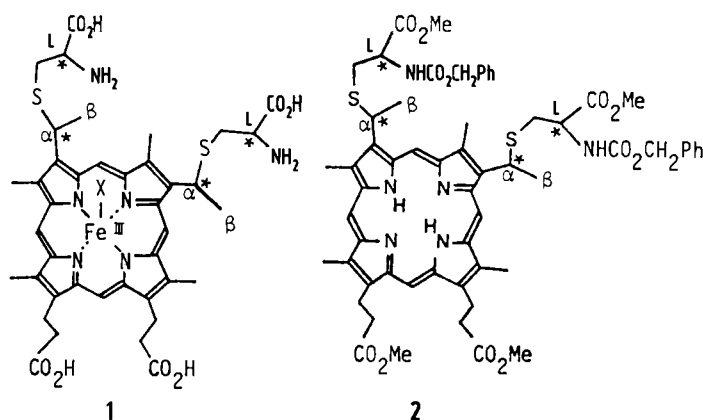
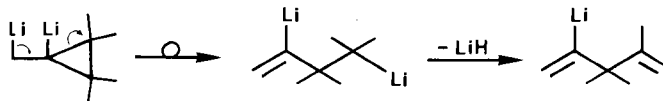


Abb. 1. Hämin c **1** und Bis(N-benzyloxycarbonyl)porphyrin-c-tetramethylester **2**. Die chiralen Kohlenstoffatome sind durch Sternchen gekennzeichnet. L an der Cysteinylgruppe bedeutet, daß es sich bei dem Cysteinylrest um das L-Isomer handelt. Bei der von uns verwendeten Verbindung **1** war der Ligand X = Cl.

Cytochrom c kommt in einem Atmungssystem vor, dessen Ursprung weit zurückreicht, und sein Reaktionsmechanismus hat sich während der biologischen Evolution nicht wesentlich verändert. Demnach sollte man erwarten, daß selbst nach beträchtlicher neutraler Evolution noch strukturelle Gemeinsamkeiten der verschiedenen Cytochrom-c-Formen vorhanden sind. Solche Gemeinsamkeiten müssen in engem Zusammenhang mit der Funktion des Proteins stehen, das Elektronen vom Cytochrom  $c_1$  auf die in der mitochondrialen Membran angesiedelte Cytochrom-Oxi-

- [1] Übersicht: A. Maercker, M. Theis, *Top. Curr. Chem.* **138** (1987) 1.
- [2] M. J. Goldstein, T. T. Wenzel, G. Whittaker, S. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2669; M. J. Goldstein, T. T. Wenzel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1654, 1655.
- [3] R. Trinks, K. Müllen, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1481.
- [4] Übersichten: J. Klein, *Tetrahedron* **39** (1983) 2733; *ibid.* **44** (1988) 503.
- [5] J. Kagan, L. Tolentino, M. G. Ettlinger, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 3085.
- [6] P. Cros, C. Triantaphylides, G. Buono, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 185.
- [7]  $K_p = 30-32^\circ\text{C}/10$  Torr; passende  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR- sowie Massenspektren. – Vgl. Yu. K. Grishin, N. M. Sergeev, Yu. A. Ustynyuk, *Org. Magn. Reson.* **4** (1972) 377.
- [8] J. W. F. L. Seetz, G. Schat, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 6848.
- [9] P. von R. Schleyer, A. J. Kos, E. Kaufmann, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 7617.
- [10] Vgl. P. T. Lansbury, V. A. Pattison, W. A. Clement, J. D. Sidler, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 2247.
- [11] Das entsprechende Tetramethyl-Derivat von **3** führt dagegen nur zu einer Monolithium-Verbindung, da das Primäraddukt nach der Ringöffnung, bei der erstmals ein tertiäres Homoallyllithium-Zentrum entsteht, Lithiumhydrid abspaltet:



- [12] R. Köster, S. Arora, P. Binger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1219.

- [\*] Prof. Dr. S. Kojo  
Laboratory of Food Chemistry and Nutrition  
Department of Life and Health Sciences  
Hyogo University of Teacher Education  
Shimokume, Yashiro, Hyogo 673-14 (Japan)  
Prof. Dr. K. Fukunishi  
Department of Chemistry, Kyoto Institute of Technology  
Kyoto 606 (Japan)  
Prof. Dr. I. Tsukamoto  
Department of Food Science and Nutrition, Nara Women's University  
Nara 630 (Japan)

dase überträgt. Die funktionelle Gleichheit eukaryontischer Cytochrom-c-Systeme zeigt sich beispielsweise darin, daß viele der Cytochrom-c-Proteine – trotz erheblicher Unterschiede in der Aminosäuresequenz – mit Rinderherz-Cytochrom-Oxidase gleich schnell reagieren<sup>[6]</sup>. Für eine derartige Übereinstimmung bei der Wechselwirkung mit benachbarten Proteinen muß das Cytochrom c sein Redoxpotential und seine Moleküleigenschaften wie Größe, Ladungsverteilung sowie Lage und Umgebung des aktiven Zentrums bewahren. Der Erhalt des Redoxpotentials wird – wie bereits bekannt ist – durch das Vorhandensein von Sulfidbindungen und von ähnlichen Liganden am Eisenatom der Hämingruppe sichergestellt. Es ist zu erwarten, daß für den Erhalt der Moleküleigenschaften die Konfiguration an den beiden chiralen  $\alpha$ -C-Atomen, die die Schwefelsubstituenten tragen, entscheidend ist. Das kleine Protein von Cytochrom c bedeckt gerade den Porphyrinring, und es ragt – wie Röntgenstruktur-Untersuchungen gezeigt haben<sup>[2]</sup> – eine Kante des Porphyrinrings sogar in das Lösungsmittel hinein. Aus diesem Grund wird vermutet, daß die Proteingestalt (besonders in der Nähe des aktiven Zentrums) durch die Konfiguration der beiden chiralen Kohlenstoffatome an der Bindungsstelle zwischen Hämingruppe und Apoprotein stark beeinflusst wird. Da die Hämingruppe zwei chirale Kohlenstoffatome enthält, sind prinzipiell vier Diastereomere möglich.

Für die Untersuchung dieses stereochemischen Problems haben wir ein chemisches Verfahren entwickelt<sup>[7]</sup>, mit dem wir eindeutig nachweisen konnten, daß das Häm c 1 des Pferde-Cytochroms c nur aus einem einzigen Isomer besteht: Wir haben zunächst eine Mischung der vier Diastereomere von 1 mit L-Cystein als Komponente<sup>[8]</sup> hergestellt und in die Tetramethylester 2<sup>[9]</sup> (Abb. 1) übergeführt und diese dann durch HPLC getrennt. Außerdem haben wir ausgehend von D- und D<sub>3</sub>-L-Cystein weitere Isomere von 1 synthetisiert und an diesen Verbindungen – mit Hilfe der HPLC – die Racemisierung des Cysteinteils von 1 überprüft. Dabei wurde nie Racemisierung beobachtet. Darüber hinaus wurde Cytochrom c durch stereospezifische Reaktionen in 2 übergeführt und dessen HPL-Chromatogramm mit dem der chemisch hergestellten Diastereomere verglichen. Diese Untersuchungen ergaben, daß das Pferde-Cytochrom-c aus nur einem der vier möglichen Diastereomere besteht<sup>[7]</sup>. Mit derselben Methode wurden die Cytochrom-c-Systeme von Huhn, Thunfisch und *Saccharomyces cerevisiae* untersucht, und es konnte gezeigt werden, daß in allen diesen Cytochromen die chiralen Kohlenstoffatome dieselbe Konfiguration wie im Pferde-Cytochrom c haben.

Trotz der nur begrenzten Anzahl an Beispielen legen diese Ergebnisse nahe, daß während der Evolution des eukaryontischen Cytochrom c die Konfiguration in  $\alpha$ -Stellung zur Sulfidbindung beibehalten wurde und daß dies – wie bereits oben erwähnt – möglicherweise eine notwendige Bedingung für den Erhalt der Funktion des Proteins ist. Dies bedeutet mit anderen Worten, daß eine anscheinend neutrale Evolution nur dann möglich war, wenn sie den stereochemischen Bedürfnissen Rechnung trug.

Eingegangen am 19. Juli 1988 [Z 2872]

[1] W. M. Fitch, E. Margoliash, *Science (Washington)* 155 (1967) 279.

[2] R. E. Dickerson, R. Timkovich in P. D. Boyer (Hrsg.): *The Enzymes*, Vol. 11, Academic Press, New York 1975, S. 397–547.

[3] J. L. King, T. H. Jukes, *Science (Washington)* 164 (1969) 788.

[4] E. Kimura, *Nature (London)* 217 (1968) 624.

[5] M. O. Dayhoff: *Atlas of Protein Sequence and Structure*, Vol. 5, National Biomedical Research Foundation, Washington, DC, USA 1972.

[6] L. Smith, M. E. Nava, E. Margoliash, *Oxidases Relat. Redox Syst. Proc. Int. Symp. 2nd 1971 (1973)*, 629–647.

[7] S. Kojo, S. Sano, K. Fukunishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1223.

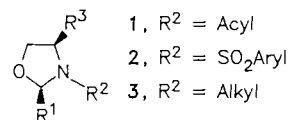
[8] S. Kojo, S. Sano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 249.

[9] S. Kojo, S. Sano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 2864.

### 3-Arylsulfonyloxazolidine als chirale Template; asymmetrische Synthese von 2-substituierten 2-Hydroxycyclohexancarbaldehyden aus 2-Hydroxymethylencyclohexanon\*\*

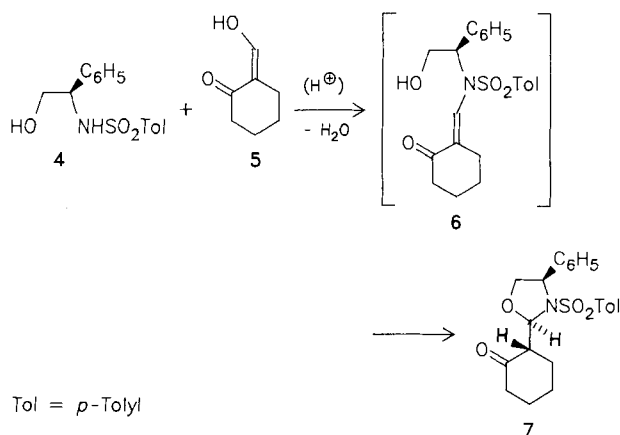
Von Inga Hoppe, Dieter Hoppe\*, Christian Wolff, Ernst Egert\* und Regine Herbst

Enantiomerenreine mono- und bicyclische 3-Acyloxazolidine eignen sich als chirale Template für die asymmetrische Synthese<sup>[1–4]</sup>. Bei unseren Bemühungen, 1 allgemeiner für intra- und intermolekulare Reaktionen an R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zu nutzen, stellten sich gravierende Nachteile heraus<sup>[5]</sup>: 1. wechselnde Stereoselektivität des Kondensationsschritts<sup>[4–6]</sup>, 2. mangelnde Stabilität gegenüber metallorganischen Reagentien und 3. geringe Kristallisationsneigung und schwierige NMR-spektroskopische Strukturaufklärung wegen langsam ineinander übergehender Amid-Rotamere.



R<sup>1</sup> = Alkyl, Alkenyl, Aryl; R<sup>3</sup> = Alkyl, Phenyl

Wie wir nun fanden, sind die 3-Arylsulfonyloxazolidine 2 nicht nur frei von diesen Schwächen, sie haben noch weitere Vorzüge. Wir möchten nun ein erstes Beispiel für ihre Anwendung in der enantioselektiven Synthese vorstellen: (*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)phenylglycinol 4 kondensiert unter Säurekatalyse mit 2-Hydroxymethylencyclohexanon 5 zum konfigurativ einheitlichen, kristallinen *cis*-Oxazolidin 7 (Ausb. 71%); von den übrigen drei möglichen Diastereomeren sind im Rohprodukt weniger als 5% zugegen<sup>[7]</sup>. Die für 3-Alkyloxazolidine 3 bekannte *cis*-Selektivität



Tol = *p*-Tolyl

[\*] Prof. Dr. D. Hoppe, Dr. I. Hoppe, Dr. C. Wolff  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Olshausenstraße 40–60, D-2300 Kiel 1  
Prof. Dr. E. Egert, R. Herbst  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Leverkusen (durch Chemikalienspenden) gefördert.