

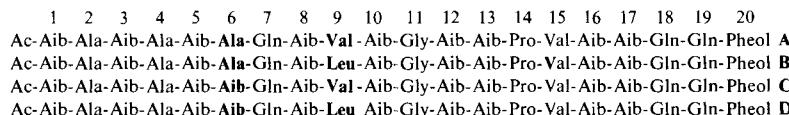
gerungsreaktionen im Organismus, die von Vitamin B₁₂ katalysiert werden^[1].

Eingegangen am 20. Oktober 1988 [Z 3018]

- [1] a) M. Tada, M. Okabe, *Chem. Lett.* 1980, 201; b) B. P. Branchaud, M. S. Meier, Y. Choi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 167; c) A. Ghosez, T. Göbel, B. Giese, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1807; d) Salophen-Co-Komplexe (z. B. 2,2'-o-Phenylenbis(nitrilomethylidin)diphenolato)cobalt(II)) wurden ebenfalls eingesetzt: V. F. Patel, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 871.
[2] a) B. P. Branchaud, M. S. Meier, M. N. Malekzadeh, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 212; b) V. F. Patel, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1451.
[3] a) P. Maillard, C. Gianotti, *Can. J. Chem.* 60 (1982) 1402; b) D. W. R. Rao, M. C. R. Symons, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1984, 423.
[4] C. Chatgilialoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7739.

stanzen und die Selektivität der Trennung durch folgende Eigenschaften der stationären Phase beeinflußt: chemische Struktur und Oberfläche des Basissilicagels, Art, Kettenlänge und Dichte des hydrophoben Liganden.

In dieser Arbeit wird die durch ¹³C-CP/MAS-NMR-Spektroskopie ermittelte Beweglichkeit von *n*-Alkylliganden an Kieselgelen dem ungewöhnlichen Retentionsverhalten von Paracelsin-Peptiden an diesen RP-Trägern gegenübergestellt. Die verwendete natürliche Mischung sequenzanaloger Icosapeptide (Schema 1) ist wegen ihrer antibiotischen und membranaktiven Eigenschaften (Hämolyse von Erythrocyten, spannungsabhängige Ionenleitwerte in Lipid-Bilayer-Membranen) von großem Interesse^[1-3].



Schema 1. Struktur der Paracelsin-Peptide A-D. Ac = Acetyl; Aib = α -Aminoisobuttersäure (2-Methylalanin); Pheol = Phenylalaninol; alle chiralen Komponenten sind L-konfiguriert.

- [5] D. R. Jewell, L. Mathew, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 311.
[6] B. Giese, *Angew. Chem.* 95 (1983) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 753.
[7] a) A. L. J. Beckwith, I. A. Blair, G. Phillipou, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1613; b) F. D. Greene, C. C. Chu, J. Walia, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 728.
[8] Die Struktur der Cobaloxime 23 (X = CO₂Et und X = CN) wurde durch Elementaranalyse sowie IR- und NMR-Spektroskopie gesichert. Besonders charakteristisch sind die ¹H-NMR-Daten (300 MHz, CDCl₃): 23 (X = CO₂Et): δ = 0.55–1.17 (m, 8 H, Cyclohexyl + CH₂), 1.22 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃, Ethylester), 1.50–1.64 (m, 5 H, Cyclohexyl + CH₂), 2.09–2.13 (m, 1 H, Co—CH), 2.18 (s, 6 H, CH₃, Hdmg), 2.21 (s, 6 H, CH₃, Hdmg), 3.89–3.91 (m, 2 H, CH₂, Ethylester), 7.27–7.30 (m, 2 H, Pyridin), 7.68–7.73 (m, 1 H, Pyridin), 8.49–8.51 (m, 2 H, Pyridin), 17.89 (s, 2 H, OH). – 23 (X = CN): δ = 0.48–2.20 (m, 14 H), 2.23 (s, 6 H, CH₃), 2.26 (s, 6 H, CH₃), 7.28–7.34 (m, 2 H, Pyridin), 7.71–7.77 (m, 1 H, Pyridin), 8.45–8.49 (m, 2 H, Pyridin), 18.05 (s, 2 H, OH).
[9] Zum Mechanismus der Eliminierung siehe S. Derenne, A. Gaudemer, M. D. Johnson, *J. Organomet. Chem.* 322 (1987) 22.
[10] R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3642; R. Scheffold, S. Albrecht, R. Orlinski, H. R. Ruf, P. Stamuli, O. Tinembart, L. Walder, C. Weymuth, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 363; R. Scheffold, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 261.
[11] Allerdings kann bei Enzymreaktionen das Radikal sowohl in seiner Lage als auch in seiner Konformation vom Enzym festgelegt werden; siehe J. Retey, J. A. Robinson: *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*, Verlag Chemie, Weinheim 1982; J. Halpern, *Science (Washington, D.C.)* 227 (1985) 869.

Korrelation des dynamischen Verhaltens von *n*-Alkylliganden der stationären Phase mit den Retentionszeiten von Paracelsin-Peptiden bei der Reversed-Phase-HPLC

Von Bettina Pfleiderer, Klaus Albert, Klaus D. Lork, Klaus K. Unger, Hans Brückner und Ernst Bayer*

In der Reversed-Phase-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) werden die Retention von Sub-

[*] Prof. Dr. E. Bayer, Dipl.-Chem. B. Pfleiderer, Dr. K. Albert
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen
Dr. K. D. Lork, Prof. Dr. K. K. Unger
Institut für Anorganische Chemie und Analytische Chemie
der Universität
J.-J.-Becher-Weg 24, D-6500 Mainz
Priv.-Doz. Dr. H. Brückner
Institut für Lebensmitteltechnologie der Universität Hohenheim
Postfach 7005 62, D-7000 Stuttgart 70

RP-Materialien mit *n*-Alkylketten der Länge 1 < n < 20 wurden durch Umsetzung von LiChrospher, Si 100, 10 μ m, mit den entsprechenden *n*-Alkyldimethylchlorsilanen hergestellt^[4]. Die Ligandendichte betrug $3.5 \pm 0.2 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$.

Da sich Änderungen der Beweglichkeit von *n*-Alkylgruppen im Relaxationsverhalten der Kohlenstoffatome widerspiegeln, können sie CP/MAS-NMR-spektroskopisch über die Bestimmung der Spin-Gitter-Relaxationszeiten T_1 ^[5] oder der Relaxationszeiten im rotierenden Koordinatensystem $T_{1\text{pH}}$ ^[6] charakterisiert werden. Wir haben die $T_{1\text{pH}}$ -Zeiten der Protonen als Maß für die Beweglichkeit der Alkylketten gewählt, da $T_{1\text{pH}}$ Aufschluß über Bewegungen mit Geschwindigkeiten im kHz-Bereich gibt^[6] und relativ kleine Beweglichkeitsänderungen große Unterschiede in den $T_{1\text{pH}}$ -Zeiten zur Folge haben. Hingegen sind die Unterschiede in den T_1 -Zeiten, die sensitiv im MHz-Bereich sind, nur gering^[7]. Die $T_{1\text{pH}}$ -Werte von Festkörpern sind im Bereich der langsamsten Molekühlbewegungen normalerweise durch Spindiffusion aufgrund von dipolaren ¹³C-¹H- und ¹H-¹H-Wechselwirkungen gemittelt^[8]. Durch die hohe Eigenbeweglichkeit der Alkylketten, die flüssigkeitsähnliches Verhalten zeigen, und die zusätzliche schnelle Rotation der Probe um den magischen Winkel (MAS, $\nu_{\text{rot}} = 4000-5000 \text{ Hz}$) werden die dipolaren Wechselwirkungen drastisch reduziert, so daß die Mittelung durch Spindiffusion bei diesen Systemen nicht auftritt. Dieses Phänomen wurde bei sehr beweglichen Molekülen schon von Alemany et al. beobachtet^[9, 10].

Festkörper-NMR-Spektroskopie an C₈- und C₁₈-Phasen hat ergeben, daß die Gesamtbeweglichkeit der C₁₈-Kette kleiner ist als die der C₈-Kette^[11]. Für eine eingehendere Untersuchung wurden von den synthetisierten Materialien die mit n = 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14 und 18 für $T_{1\text{pH}}$ -Messungen mit der ¹³C-CP/MAS-NMR-Spektroskopie ausgewählt.

In Abbildung 1 ist die Abhängigkeit der Relaxationszeiten $T_{1\text{pH}}$ der terminalen Methylgruppen der stationären Phasen von der Alkylkettenlänge dargestellt. Analoge Verläufe ergeben sich für die (n-1)ten und (n-2)ten Methylengruppen (ab C₅) des jeweiligen *n*-Alkylliganden. Überraschenderweise tritt ein Maximum des $T_{1\text{pH}}$ -Wertes von ca. 85 ms bei einer Kettenlänge von n = 6–8 auf. Die $T_{1\text{pH}}$ -Werte der Alkylketten-Kohlenstoffatome der C₄- und der C₈-Phase sind einander in Tabelle 1 gegenübergestellt. Bei der C₈-Phase nehmen sie (ebenso wie bei den C₅- und C₆-

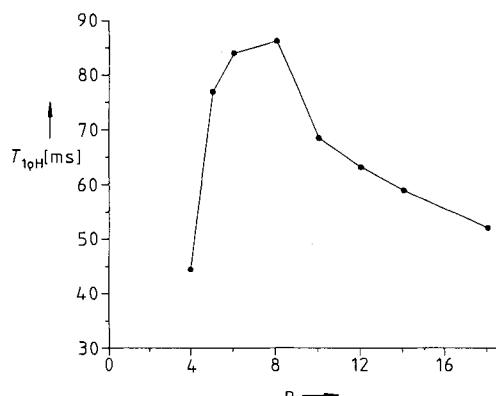


Abb. 1. T_{1pH} -Wert der terminalen Methylgruppe in Abhängigkeit von der Kettenlänge n des n-Alkylpeptids.

Phasen) zur terminalen Methylgruppe hin zu, während sie bei der C₄-Phase für alle Positionen nahezu identisch sind.

Tabelle 1. T_{1pH} -Werte [ms] der Alkylketten-Kohlenstoffatome der C₄- und C₈-Phase.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
C ₄ -Phase	37.0	41.0	42.5	44.4				
C ₈ -Phase	56.2	62.5	61.8	71.8	71.8	64.7	78.0	86.3

Aus der Temperaturabhängigkeit der Relaxationszeiten der RP-Materialien ergab sich, daß eine Zunahme der T_{1pH} -Werte einer höheren Beweglichkeit der n-Alkylkette entspricht. Die relativ niedrigen T_{1pH} -Werte der C₄-Phase weisen daher auf eine geringe Bewegungsfreiheit sämtlicher Kohlenstoffatome dieser Phase hin, und das Maximum des Methyl- T_{1pH} -Werts bei n=6–8 bedeutet eine maximale Beweglichkeit der terminalen Methylgruppen bei diesen Kettenlängen. Die Beweglichkeit wird bei n-Alkylketten mit n>10 zunehmend eingeschränkt und nähert sich der für n=4. Ein ähnliches Verhalten bezüglich der Beweglichkeit, jedoch ohne ausgeprägtes Maximum, wurde bei Relaxationszeitmessungen an RP-Phasen in Suspension gefunden^[12]. Entsprechend dem Solvationsvermögen der Suspendierflüssigkeit wird die Abhängigkeit der Beweglichkeit von der Kettenlänge abgeschwächt oder verstärkt^[13, 14].

Die Beweglichkeit der n-Alkylpeptide spiegelt deren konformatives Verhalten wider. Als Sensoren zur Konformationserkennung eignen sich beispielsweise Peptide oder Proteine, bei denen die Konformation die Wechselwirkung mit der stationären Phase beeinflußt. Ein Zusammenhang zwischen der Retention in der RP-HPLC und dem konformativen Verhalten von Peptiden wurde von Houghten und Ostresh ermittelt^[15]. Das HPLC-Elutionsprofil der Paracelsin-Peptide A–D (siehe Schema 1) an einer C₈-Phase (Abb. 2) zeigt, daß trotz geringster struktureller Unterschiede (nur eine CH₂-Gruppe mehr von A nach B sowie von C nach D) eine vollständige Trennung der Verbindungen möglich ist.

Dieser Befund führte zu einer systematischen Untersuchung der Retention von Paracelsin-Peptiden in Abhängigkeit von der Alkylkettenlänge n. Hierbei wurde ein ungewöhnliches Verhalten festgestellt (Abb. 3): Bei n=2 und 4 treten Maxima der Retention und somit der Kapazitätsfaktoren k' auf. Ab n=5 nehmen die Retentionszeiten kaum

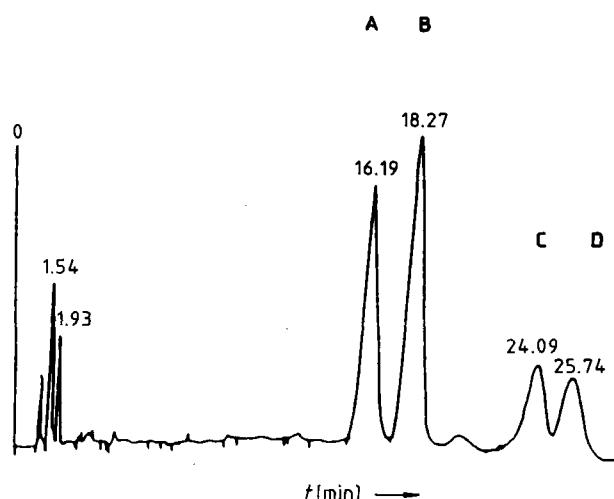


Abb. 2. HPLC-Chromatogramm der natürlichen Mischung der Paracelsin-Peptide A, B, C und D. t = Retentionszeit. Chromatographiebedingungen: Säule: 250 mm × 4.6 mm; stationäre Phase: LiChrospher RP-8, Si 100 (Merck), 5 µm; Eluens: Acetonitril/Methanol/Wasser (39/39/22); UV-Detektion bei $\lambda = 206$ nm; T = 303 K; Fließgeschwindigkeit: 1 mL min⁻¹; Einspritzmenge: ca. 20 µg Peptidgemisch in 20 µL Methanol.

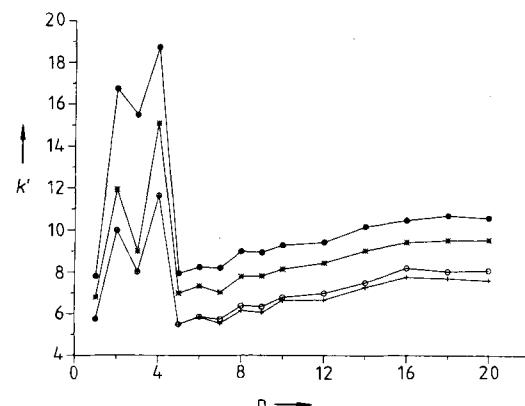


Abb. 3. Abhängigkeit der Kapazitätsfaktoren k' für die Paracelsin-Peptide A (+), B (○), C (*) und D (●) von der Alkylkettenlänge n; k' ist definiert als $(t - t_0)/t_0$ mit t_0 = Retentionszeit von Wasser. Chromatographiebedingungen wie bei Abb. 2, aber mit LiChrospher, Si 100 (Merck), 5 µm, chemisch modifiziert mit n-Alkyldimethylchlorsilanen, n = 2–20, als stationären Phasen.

mehr zu und sind mit den an einer C₁-Phase erhaltenen vergleichbar. Das gleiche Verhalten, allerdings abgeschwächt, wird bei Verwendung binärer Eluenten (Methanol/Wasser 85/15 V/V) beobachtet. Ein weiterer Befund ist, daß die Retentionszeit der Peptide von n zu (n+1) grundsätzlich abnimmt, wenn n eine gerade Zahl ist.

Vergleicht man die Abhängigkeiten der Methyl- T_{1pH} -Werte der stationären Phasen und des Kapazitätsfaktors k' des Paracelsin-Peptids A von der Kettenlänge n, so zeigt sich, daß dem Maximum der Retention ein Minimum der Beweglichkeit der n-Alkylkette entspricht. Dies kann mit der Annahme erklärt werden, daß die geringe Beweglichkeit der Alkylkette der C₄-Phase eine Konformation wider-spiegelt (vorzugsweise eine *trans-gauche*-Konformation), die eine maximale sterische Wechselwirkung mit den Paracelsin-Peptiden ermöglicht.

Für das Trennverhalten ist der Vergleich der Paracelsin-Komponenten B und C instruktiv: Der Austausch von Ala gegen Aib in Position 6 und von Leu gegen Val in Position 9 (vgl. Schema 1) führt zu isobaren Peptiden der nominalen Atommasse 1921. Trotzdem sind die k'-Werte von C deutlich größer als die von B. Dies läßt sich damit erklä-

ren, daß die (formale) Entfernung einer CH_2 -Gruppe in Position 9 von **B** (Ersatz von Leu durch Val) und ihre Einfügung in Position 6 (Ersatz von Ala gegen Aib (\rightarrow C) zu einem mit der RP-Phase stärker wechselwirkenden und damit lipophileren Peptid führt. Die Wechselwirkung mit der stationären Phase wird durch die außerordentlich stabile helicale Konformation der Paracelsin-Peptide, die sich aus circulardichroischen Messungen und temperaturabhängigen ^{13}C -NMR-Messungen ergibt^[11], begünstigt. Eine größtenteils α -helicale Struktur wird in Analogie zur Struktur des Paracelsin-Analogons Alamethicin im Kristall angenommen^[16]. Geschützte Homopeptide von Aib haben dagegen 3_{10} -helicale Konformationen^[17-19].

Aus der α -helicalen Projektion^[20] der Paracelsin-Peptide folgt, daß die Aminosäuren in den Positionen 6 und 9 auf derselben Seite des helicalen Rades liegen. Bei einer angenommenen horizontalen Interaktion der Peptid-Helices mit der stationären Phase sind die Alkylseitenketten dieser Aminosäuren direkt auf die relativ starren Alkylketten der C_4 -Phasen gerichtet; dies führt zu einer optimalen Wechselwirkung und damit zu maximalen k' -Werten der Paracelsin-Peptide an der C_4 -Phase.

Eingegangen am 22. September 1988 [Z 2975]

- [1] H. Brückner, H. Graf, M. Bokel, *Experientia* 40 (1984) 1189.
- [2] M. Przybylski, I. Dietrich, I. Manz, H. Brückner, *Biomed. Mass Spectrom.* 11 (1984) 569.
- [3] G. Boheim, W. Hanke, G. Jung, *Biophys. Struct. Mech.* 8 (1983) 181.
- [4] K.-D. Lork, K. K. Unger, J. N. Kinkel, *J. Chromatogr.* 352 (1986) 199.
- [5] M. Gangoda, R. K. Gilpin, B. M. Fung, *J. Magn. Reson.* 74 (1987) 134.
- [6] G. E. Maciel, D. W. Sindorf, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7606.
- [7] J. Schäfer, M. D. Sefcik, E. O. Stejskal, R. A. McKay, *Macromolecules* 14 (1981) 275.
- [8] P. Caravetti, J. A. Deli, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5506.
- [9] L. B. Alemany, D. B. Grant, R. J. Pugmire, T. D. Alger, K. W. Zilm, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2133.
- [10] L. B. Alemany, D. B. Grant, R. J. Pugmire, T. D. Alger, K. W. Zilm, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2142.
- [11] D. W. Sindorf, G. E. Maciel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1848.
- [12] R. K. Gilpin, *Anal. Chem.* 57 (1985) 1465.
- [13] K. Albert, B. Evers, E. Bayer, *J. Magn. Reson.* 62 (1985) 428.
- [14] E. Bayer, A. Paulus, B. Peters, G. Laupp, K. Albert, *J. Chromatogr.* 364 (1986) 25.
- [15] R. A. Houghten, J. M. Ostresh, *Biochromatography* 2 (1986) 80.
- [16] R. O. Fox, F. M. Richards, *Nature (London)* 300 (1982) 325.
- [17] R.-P. Hummel, C. Toniolo, G. Jung, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1150.
- [18] G. Jung, R.-P. Hummel, K. P. Voges, K. Albert, C. Toniolo in G. R. Marshall (Hrsg.): *Peptides, Chemistry and Biology*, Escom, Leiden 1988, S. 37.
- [19] H. Brückner in W. A. König, W. Voelter (Hrsg.): *Chemistry of Peptides and Proteins*, Vol. 4, Attempto Verlag, Tübingen 1988, im Druck.
- [20] M. Schiffer, A. B. Edmundson, *Biophys. J.* 7 (1967) 1219.

Spannungsarme Cuban-Analoga mit Si-, Ge-, Sn- und Pb-Gerüsten**

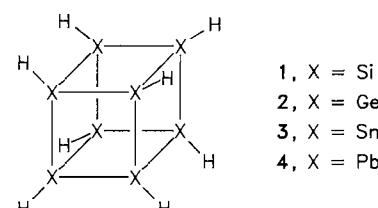
Von Shigeru Nagase*

Polyedrische Kohlenstoffverbindungen wie Tetrahedran C_4H_4 , Prismen C_6H_6 und Cuban C_8H_8 sind seit langem interessante Synthesenziele in der Organischen Chemie^[1]. Dabei ist Cuban wegen seiner hohen Symmetrie (O_h) und seiner hohen Ringspannung besonders faszinierend^[2]. Beiträchtliches Interesse wird gegenwärtig auch dem Ersatz

* Prof. Dr. S. Nagase
Department of Chemistry, Faculty of Education
Yokohama National University, Yokohama 240 (Japan)
** Diese Arbeit wurde zum Teil vom Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, Japan, gefördert. Die Berechnungen wurden an Computern des Institute of Molecular Science durchgeführt.

des Kohlenstoffs durch seine schwereren Homologe, z. B. Silicium, entgegengebracht, da man von diesen Verbindungen neuartige physikalische und chemische Eigenschaften erwartet^[3].

Wie wir vor kurzem in einer theoretischen Studie über Persilatetrahedran gezeigt haben^[4], weisen polyedrische Siliciumverbindungen, die nur aus dreigliedrigen Ringen bestehen, eine hohe Ringspannung auf und unterliegen Bindungsdehnungsisomerie^[5,6]. Wenn dagegen die Zahl der miteinander verbundenen viergliedrigen Ringe zunimmt, sind Verbindungen dieser Art deutlich weniger gespannt als ihre Kohlenstoffanaloga^[7]. So ist Persilacuban **1**, bestehend aus sechs viergliedrigen Si-Ringen, sehr viel weniger gespannt als Cuban^[7,8]. Damit in Einklang wurde als erste polyedrische Siliciumverbindung vor kurzem ein Persilacuban-Derivat (**1** mit $t\text{BuMe}_2\text{Si}$ statt H) hergestellt und bezüglich seiner Eigenschaften untersucht^[9].



Wir berichten nun über ab-initio-Berechnungen zur Charakterisierung der Strukturen und Ringspannungen der schweren Cuban-Analoga Pergermacuban **2**, Perstanacuban **3** und Perplumbacuban **4**. Die Strukturen wurden auf dem Hartree-Fock(HF)-Niveau optimiert. Dabei wurde das GAUSSIAN-82-Programm^[10] mit effektiven ab-initio-Rumpfpotentialen^[11] und dem Doppel-Zeta(DZ)-Basissatz^[12], erweitert um einen Satz von sechs Polarisationsfunktionen des d-Typs^[13] für jedes schwere Atom, verwendet.

Tabelle 1 zeigt die nach Optimierung für O_h -Symmetrie erhaltenen Bindungslängen von **1-4** zusammen mit deren Ionisationspotentialen. Die Si-Si-, Ge-Ge-, Sn-Sn- und Pb-Pb-Bindungen sind auf dem HF/DZ+d-Niveau nur ca. 0.02–0.04 Å länger als die Bindungen in den viergliedrigen Ringen von Cyclotetrasilan (2.363 Å), Cyclotetragerman (2.508), Cyclotetraстannan (2.867) bzw. Cyclotetraplumban (2.908). Die Bindungslängen in den spannungsfreien Molekülen X_2H_6 wurden im übrigen zu 2.344 (Si), 2.480 (Ge), 2.839 (Sn) und 2.868 Å (Pb) berechnet.

Tabelle 1. Optimierte Bindungsparameter und Ionisationspotentiale I_p von Cuban und dessen Homologen **1-4** mit O_h -Symmetrie [a].

C_8H_8 [b]	1	2	3	4
$R_{\text{X}-\text{X}}$ [Å]	1.559	2.382	2.527	2.887
$R_{\text{X}-\text{H}}$ [Å]	1.081	1.477	1.542	1.714
I_p [eV] [c]	10.4	8.3	7.7	7.1

[a] Die Gesamtenergien betragen –34.78608 (**1**), –33.85480 (**2**), –30.72293 (**3**) und –31.25989 a.u. (**4**). [b] Die HF/6-31G*-Werte wurden [7] entnommen. Für die Elektronenbeugungswerte von $R_{\text{C}-\text{C}}$ (1.575 Å) und $R_{\text{C}-\text{H}}$ (1.100) siehe A. Almenningen, T. Jonvik, H. D. Martin, T. Urbanek, *J. Mol. Struct.* 128 (1985) 239. [c] Basierend auf dem Koopmans-Theorem.

Die Si-Si-Bindungslänge von 2.382 Å in **1** läßt sich gut mit dem Wert von 2.38–2.45 Å aus der Röntgenstrukturanalyse des kürzlich synthetisierten Derivats Si_8R_8 verglichen^[9]: Die im Mittel etwas längeren Bindungen und die leicht verzerrte kubische Struktur ($\angle \text{SiSiSi} = 87\text{--}92^\circ$) sind höchstwahrscheinlich auf die voluminösen $t\text{BuMe}_2\text{Si}$ -Gruppen zurückzuführen.