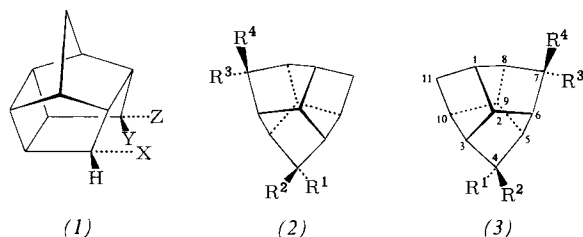


Enantiomerentrennung geeignet erscheinenden Derivate nur relativ langwierige Synthesen an^[2]. Wir fanden nun, daß bei der erstgenannten Umsetzung intermediär in guter Ausbeute 4-Hydroxy-7-iod-trishomocubane entstehen und diese leicht in die Enantiomere getrennt werden können. Strukturen und Eigenschaften der neuen Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt^[3].



- (a): X = Y = OH, Z = H
 (b): X = Z = OH, Y = H
 (c): X, Y = O, Z = H

Abb. 1. Molekülstruktur des Esters (2c).

Esters (2c) erhaltenes (–)-(2a) wurde mit (S)-2-Phenylbutyrylchlorid zu (2g) verestert. Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃)

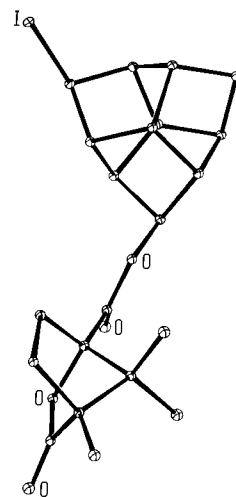


Tabelle 1. Konfiguration und physikalische Eigenschaften von Trishomocuban-Derivaten (2) und (3).

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	abs. Konfiguration [a] von (2)	(2, 3)	Fp [°C] (2)	(3)	(2)	[α] _D ²⁰ [b]	
(a)	H	OH	H	I	3S,4R,7S	132	116	–	65.4°		(c = 2, Ethanol)
(b)	H	OH	I	H		94					
(c)	H	OCOR ⁵ [c]	H	I	3S,4R,7S		162	138	–	21.8°	20.4° (c = 2, Aceton)
(d)	H	OH	H	H	3S		166		–	147°	(c = 2, Ethanol)
(e)		=O	H	H	3S		159		–	99.1°	(c = 2, c-Hexan)
(f)	H	H	H	H	3S		149		–	164°	(c = 1.3, c-Hexan)
(g)	H	OCOR ⁶ [d]	H	I	3S,4R,7S						

[a] Sämtliche Verbindungen besitzen außer den spezifizierten noch weitere Chiralitätszentren, deren Konfiguration logisch folgt.

[b] Aus Meßwerten bei 578 und 546 nm nach der Drude-Gleichung ermittelt.

[c] R⁵–COOH = (–)-Camphansäure.

[d] R⁶–COOH = (+)-(S)-2-Phenylbuttersäure.

Erhitzen eines Gemisches der Diole (1a) und (1b)^[2] mit konzentrierter Iodwasserstoffsäure auf 70°C (15 h) sowie chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte ergibt (2, 3a) und (2, 3b) in 54 bzw. 13% Ausbeute. Die – für (2, 3a) bewiesene (siehe unten) – Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Tatsache, daß diese Verbindungen unter gleichen Bedingungen auch aus dem cyclischen Ether (1c) unabhängig von der Reaktionszeit im konstanten Verhältnis 6.5:1 entstehen und (2, 3a) dabei nicht zu (2, 3b) isomerisiert.

Die vollständige Trennung der Enantiomere (2a) und (3a) gelingt durch Flüssigkeitschromatographie ihrer diastereomeren Ester (2c) und (3c) mit (–)-Camphansäure^[4] [Silicagel-Fertigsäulen, Petrolether/Ethylacetat (92:8), Trennfaktor: 1.1]. (2c) kann auch durch Kristallisation des Gemisches aus Ethylacetat in ca. 30% Ausbeute rein erhalten werden. Wie die (–)-Camphansäure, die aus natürlichem (+)-Campher hergestellt wurde, waren (2c) und (3c) sowie ihre unten beschriebenen Folgeprodukte enantiomer rein. Reduktion von (2c) mit Zink/Eisessig sowie Hydrolyse des Produktes mit ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung ergibt (–)-4-Trishomocubanol (2d) und dieses durch Jones-Kiliani-Oxidation (–)-Trishomocubanon (2e) (jeweils 97% Ausbeute). Durch Wolff-Kishner-Reduktion erhält man aus (2e) das leichtflüchtige, campherartig riechende (–)-Trishomocuban (2f) in 80% Ausbeute. Die Verbindungen der enantiomeren Reihe wurden analog aus (3c) hergestellt.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde eine von uns kürzlich entwickelte, außerordentlich zuverlässige und einfache ¹H-NMR-Methode^[5] benutzt: Durch Hydrolyse des

dieser Verbindung zeigt ein Signal bei δ = 3.88 ppm für 7-H. Das entsprechende Signal des (R)-2-Phenylbutyrats tritt bei δ = 3.82 ppm auf, was dem Spektrum eines Gemisches der Ester (2g) und (3g) entnommen wurde. Aus diesen Daten folgt nach^[5] eindeutig die (3S,4R,7S)-Konfiguration für (–)-(2a). Dieses Resultat wurde durch eine Röntgen-Strukturanalyse von (2c) bestätigt (vgl. Abb. 1)^[6].

Eingegangen am 30. November 1976 [Z 614]

[1] Übersicht: M. Farina, C. Morandi, Tetrahedron 30, 1819 (1974).

[2] Übersicht: C. W. Jefford, J. Chem. Educ. 53, 477 (1976).

[3] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen und spektrale Daten. Die Absolutwerte der optischen Drehungen von Enantiomeren stimmten innerhalb der Meßgenauigkeit überein.

[4] H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 51, 1587 (1968).

[5] G. Helmchen, Tetrahedron Lett. 1974, 1527.

[6] K. H. Jogun, J. J. Stezowski, noch unveröffentlicht.

Synthetische Hämopolymere zur reversiblen Anlagerung von molekularem Sauerstoff^[**]

Von Ernst Bayer und Gunter Holzbach^[*]

Professor Hans-Joachim Bielig zum 65. Geburtstag gewidmet

Myoglobin und Hämoglobin gehören zu den bestuntersuchten biologisch aktiven Proteinen. Obwohl die Struktur dieser

[*] Prof. Dr. E. Bayer, Dipl.-Biochem. G. Holzbach
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

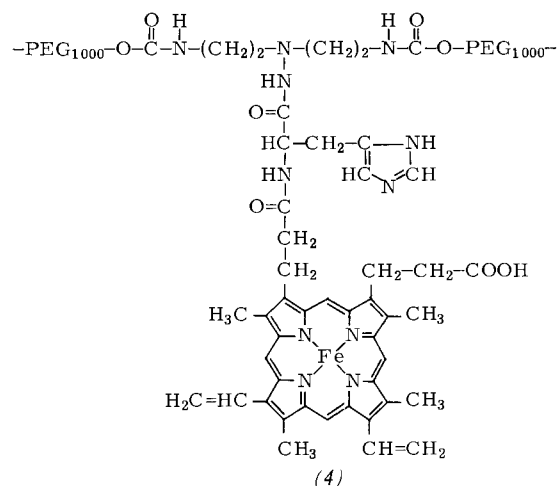
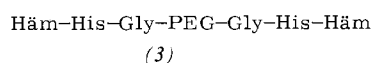
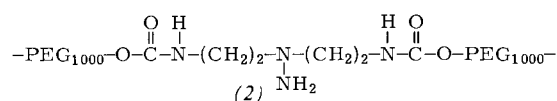
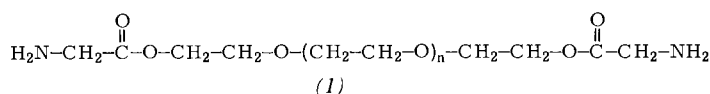
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Metallproteine und ihre Wirkungsweise weitgehend bekannt sind, ist es bisher nicht gelungen, analoge Hämkomplexe zu synthetisieren, die Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen (20 bis 40°C; wäßrige Lösung) reversibel binden können, was besonders für die Entwicklung von Blutersatzstoffen von Nutzen wäre. Reversible Oxygenierung von Häm enthaltenden Modellkomplexen wurde nur bei tiefen Temperaturen oder in unphysiologischen Medien beobachtet^[1]. Die Proteinkomponente eines Enzyms oder Sauerstoffträgers erscheint auch bei gut erforschten Biopolymeren schwer zu ersetzen. Da die Synthese eines Proteins mit den heute verfügbaren Methoden noch aufwendig sowie wenig zuverlässig und ein Protein für praktische Anwendungen in Katalysatorsystemen zu instabil ist, sollten synthetische Polymere herangezogen werden, die in geeigneter Weise funktionalisiert werden müssen.

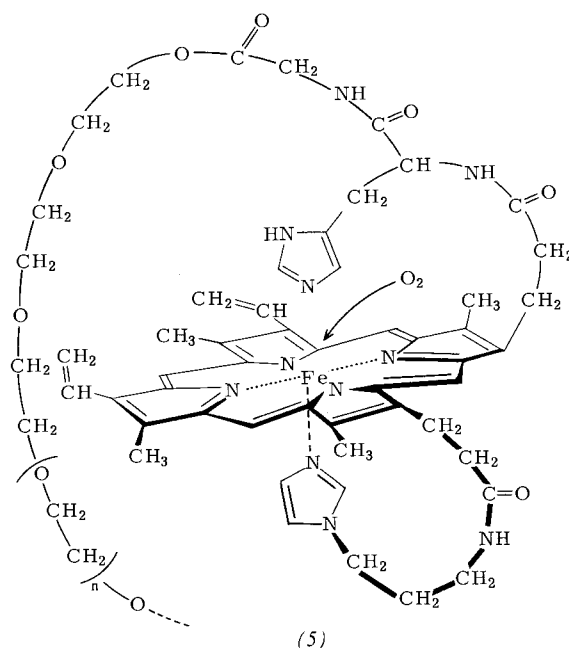
Für den reversiblen Transport von Sauerstoff haben wir nun Häm enthaltende, funktionalisierte Polymere synthetisiert, die Eigenschaften der natürlichen Sauerstoffträger Hämoglobin und Myoglobin aufweisen:

1. Gute Wasserlöslichkeit zur Erzielung einer hohen O₂-Konzentration;
2. Erschwerung einer irreversiblen Oxidation des Sauerstoffkomplexes durch das funktionalisierte Polymer;
3. Nachahmung des distalen Imidazols.

Als Grundpolymere wurden Polyvinylpyrrolidinon, Polyethylenglykol-bis(glycinester)^[2a] (1) und Polyurethane der Struktur (2) aus Polyethylenglykolen (PEG) und Diisocyanaten^[2b] verwendet. An die freien Aminogruppen der Polymere (1) und (2) wird Di-*tert*-butyloxycarbonyl-histidin^[3] nach den Vorschriften der Liquid-Phase-Peptidsynthese mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) gekuppelt^[4]. Sodann wird die Aminoschutzgruppe des Histidins mit Trifluoressigsäure/CH₂Cl₂ (1 : 1) abgespalten und die Aminogruppe mit DCCI an eine Carboxygruppe von Häm gekuppelt. Der Hämingehalt liegt beim Polyethylenglykol-bis(glycyl-histidyl-häm) (3) bei 73 %, beim Histidylhäm-Derivat des polymeren Urethans (4) bei 100 %, bezogen auf die Aminogruppen der Ausgangspolymere (1) bzw. (2).



In beiden funktionalisierten Polymeren (3) und (4) ist Histidin mit der Carboxygruppe eines Propionsäurerests des Hämins zum Amid verknüpft. Durch diese Anordnung wird eine optimale koordinative Fixierung des Imidazolstickstoffs vom Histidinrest an das Hämeisen aus sterischen Gründen verhindert. Das so gebundene Histidin kann daher mit dem distalen Histidin im Myoglobin verglichen werden. Zur Synthese eines Sauerstoffträgers ist nun noch ein Imidazoligand erforderlich, der dem proximalen Histidin der natürlichen Sauerstoffträger entspräche. Durch Zugabe und koordinative Bindung von Imidazol oder Imidazolderivaten wurde dieser Weg bei Polymer (4) beschritten. Zweckmäßiger ist jedoch die zusätzliche kovalente Bindung des proximalen Imidazols an das Polymer. Bei (3) wurde deshalb 3-(1-Imidazolyl)propylamin^[5] an die zweite Propionsäuregruppe des polymergebundenen Hämins – wieder nach den Methoden der Liquid-Phase-Peptidsynthese mit DCCI/Hydroxybenzotriazol – geknüpft. Dieser Imidazolrest im polymeren Produkt (5) kann optimal an das Eisen koordinieren.



Die für die Sauerstoffbindung wesentlichen Strukturelemente des Aktivzentrums von Myoglobin oder Hämoglobin sind somit, wenn auch in anderer Anordnung, in beiden Polymeren vereinigt. Die Abschirmung der Koordinationsstelle des Sauerstoffs wird sowohl durch Histidin als auch durch das synthetische Polymer bewirkt. Über die Konformation von (5) in Lösung, insbesondere um das Aktivzentrum, ist nichts bekannt. In festem Zustand weist jedoch nach röntgenographischen Untersuchungen das Häminpolymer (5) die gleichen Reflexe ($d_1 = 3.794 \text{ \AA}$; $d_2 = 4.611 \text{ \AA}$) auf, wie sie für die Helixstruktur von Polyethylenglykol und Polyethylenglykolpeptidestern charakteristisch sind^[4].

Tabelle 1. Absorptionsmaxima [nm] verschiedener Komplextypen der Polymere (4) und (5).

Polymer	reduziert	oxygeniert	oxidiert	CO-Komplex
(4)	421	412	408	412
	529	526	540	537
	560	556		564
(5)	418	410	405	414
	527	524		535
	558	554		560

Nach der Synthese liegt das Eisen in beiden Polymeren (4) und (5) als Fe^{III} vor, sie müssen deshalb vor der Oxygenierung mit Natriumdithionit reduziert werden. Überschüssiges Reduktionsmittel läßt sich durch Chromatographie an Sephadex entfernen. Die so dargestellten O_2 -freien Hämopolymere sind in Wasser sehr gut löslich. Bei der Oxygenierung treten die typischen spektralen Verschiebungen auf (Tabelle 1), wie sie auch bei der Bildung der Sauerstoffkomplexe von Myoglobin und Hämoglobin beobachtet werden.

Aus den Dioxygenkomplexen kann der Sauerstoff reversibel abgespalten werden, z. B. durch Anlegen von Vakuum (0.01–0.04 Torr; 5 min). Der Vorgang ist mehrmals wiederholbar. Auch Anlagerung von Kohlenmonoxid zu einem CO-Hämopolymere ist möglich (Abb. 1). Durch längeres Einleiten von Sauerstoff läßt sich daraus wieder der O_2 -Komplex erhalten. Nach mehrmaliger reversibler Oxygenierung wird der Komplex zunehmend irreversibel zum Häminpolymer oxidiert, erkennbar an dem unstrukturierten Spektrum im VIS- und an den Verschiebungen im UV-Bereich (Abb. 1). Im Blut wird das ebenfalls langsam sich bildende irreversibel oxidierte Hämoglobin durch ein Enzym, die Methämoglobinreduktase, wieder zu oxygenierbarem Hämoglobin reduziert^[6]. Auch die synthetischen Häminpolymere werden von Methämoglobinreduktase zur Fe^{II} -Stufe reduziert, die dann wiederum mit O_2 zum Sauerstoffkomplex reagieren kann.

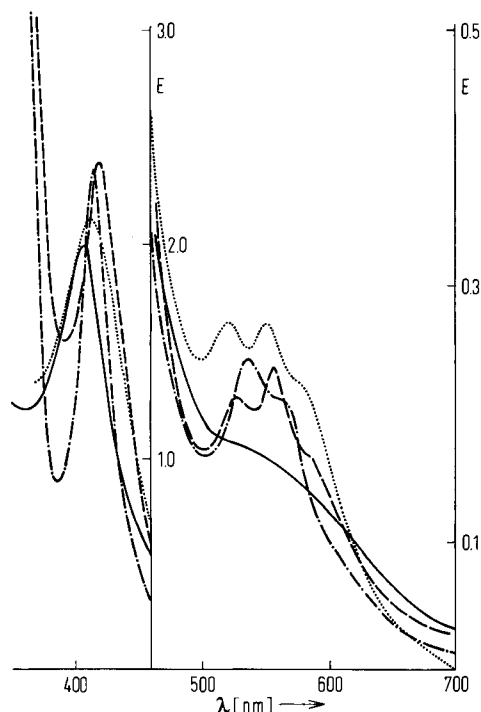


Abb. 1. Absorptionsspektren von Polymer (5) in 0.05 M Phosphatpuffer pH=7 (Konzentration: 4.5 ppm Hämineisen): ----- reduziert, oxygeniert, ——— oxidiert, - - - - CO-Komplex.

In Abbildung 2 ist die Sauerstoffsorptionskurve für das Polymer (4) in wässriger Lösung wiedergegeben. Der O_2 -Partialdruck bei Halbsättigung unserer vollsynthetischen Modelle [(4): 0.21, (5): 0.10 Torr] stimmt gut mit den Werten von Myoglobin [0.2–1.2 Torr^[7]] überein. Der sigmoide Kurvenverlauf (Abb. 2) weist – wie beim Hämoglobin^[8] – auf einen kooperativen Effekt bei der Sauerstoffbindung hin.

Die synthetischen Hämopolymere haben sehr ähnliche Eigenschaften wie die natürlichen Sauerstoffträger, obwohl die Polymerbasis völlig anders ist. Dies zeigt, daß Spezifität und Reaktivität keine Privilegien natürlicher Polymere sind. Die

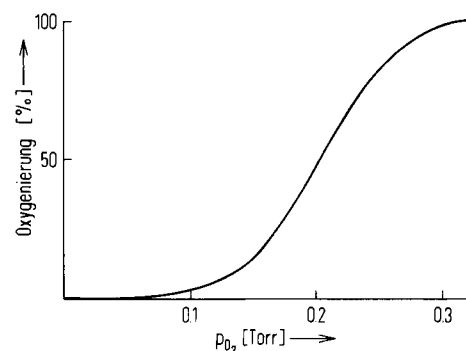


Abb. 2. Sauerstoffsorptionskurve von Polymer (4) bei 25°C in 0.05 M Phosphatpuffer pH=8.1.

Entwicklung von Homogenkatalysatoren auf der Basis synthetischer, unvernetzter Polymere bestätigt das für präparativ und technisch interessante Reaktionen^[9].

Eingegangen am 4. November 1976 [Z 616]

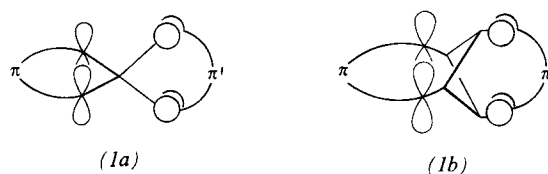
- [1] F. Basolo, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, *Acc. Chem. Res.* 8, 384 (1975); J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1427 (1975); J. Geibel, C. K. Chang, T. G. Traylor, *ibid.* 97, 5924 (1975); E. Tsuchida, K. Honda, H. Sata, *Inorg. Chem.* 15, 352 (1976); und zitierte Literatur.
- [2] a) M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* 83, 883 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 811 (1971); b) M. Mutter, I. Gatfield, E. Bayer, unveröffentlicht.
- [3] C. H. Li, D. Yamashiro, S. Lemaire, *Biochemistry* 14, 953 (1975).
- [4] E. Bayer, M. Mutter, *Chem. Ber.* 107, 1344 (1974); M. Mutter, R. Uhmman, E. Bayer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1975, 901.
- [5] T. J. Schwan, *J. Heterocycl. Chem.* 4, 633 (1967).
- [6] E. Hegesh, M. Avron, *Biochim. Biophys. Acta* 146, 91, 397 (1967).
- [7] E. Antonini, M. Brunori: *Hemoglobin and Myoglobin and their Reactions with Ligands*. North-Holland, Amsterdam 1971, S. 221.
- [8] E. N. Drake, S. J. Gill, M. Downing, C. P. Malone, *Arch. Biochem. Biophys.* 100, 26 (1963).
- [9] E. Bayer, V. Schurig, *Angew. Chem.* 87, 484 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 493 (1975); V. Schurig, E. Bayer, *Chem. Technol.* 6, 212 (1976).

„Through-bond“-Wechselwirkung zweier zueinander senkrechter π -Systeme – eine neue Konjugationsmöglichkeit^[**]

Von Peter Bischof, Rolf Gleiter und Rudolf Haider^[*]

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften klassisch konjugierter π -Systeme können durch das Konzept der direkten π - π -Wechselwirkung erklärt werden. Bei der Homo- und Spirokongjugation dagegen sind die in Wechselwirkung stehenden Systeme um mehr als eine C–C-Bindungslänge voneinander entfernt. Das führt zu einem kleineren Überlappungsintegral und damit zu einer kleineren Wechselwirkung.

Wir zeigen hier, daß die Wechselwirkung zweier zueinander senkrecht stehender, durch ein Spirozentrum verknüpfter π -Systeme (1a) wesentlich stärker wird, wenn man das Spirozentrum durch einen viergliedrigen Ring (1b) ersetzt. An die



[*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dr. P. Bischof, Dipl.-Ing. R. Haider
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

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