Konformations-Enantiomerie

I. Mitt.¹: Optisch aktives 4.5.6.7-Dibenzo-1.2-dithiacyclooctadien

ARTHUR LÜTRINGHAUS, ULRICH HESS und HEINZ JÖRG ROSENBAUM

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Brsg.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. RICHARD KUHN verehrungsvoll gewidmet

(Z. Naturforsch. **22 b**, 1296—1300 [1967]; eingegangen am 3. März 1967)

Die Darstellung des im Titel genannten cyclischen Disulfids (V), die PMR-spektroskopische Abschätzung der Konformationsstabilität, die partielle Racematspaltung an der „Cellulose-2¹/₂-acetat“-Säule und die Gewinnung der optisch reinen Enantiomeren werden beschrieben. V ist das erste optisch stabile unsubstituierte Biphenylderivat mit 4-gliedriger nichtolefinischer 2.2'-Brücke.

Offenkettige wie auch cyclische Disulfide, z. B. das einfache 1.2-Dithiacyclohexan², sind auf Grund ihrer Geometrie im energetischen Grundzustand mit dem Interplanarwinkel von 90° um die C—S—S—C-Gruppierung chiral strukturiert. Die Rotationsbehinderung ist jedoch bei derartigen offenen, aber auch bei allen bisher untersuchten cyclischen Disulfiden viel zu gering, um das Auftreten stabiler Konformations-Enantiomere im normalen Temperaturbereich zuzulassen. Zusammen mit dem Institut für Elektrowerkstoffe (Freiburg/Brsg.) haben wir in den letzten Jahren den Einfluß von Ringgröße, Substituenten, Ringdoppelbindungen bzw. Benzokondensation auf die konformative Beweglichkeit zahlreicher cyclischer Disulfide und Trisulfide systematisch mit Hilfe der Temperaturabhängigkeit der PMR-Spektren untersucht^{3, 4, 10}. Im Bereich zwischen -130° und +150 °C konnten die Aufspaltungstemperaturen T_a und bei ausreichender Lebensdauer der Konformere die maximale Aufspaltung (chemische Verschiebung) Δ_ν der Signale geminaler Ringmethylen-Protonen ermittelt werden. Nach der Näherungsmethode von GUTOWSKY und HOLM ließ sich daraus die T_a entsprechende Geschwindigkeitskonstante k_a für die Ringinversion und mit der Eyringschen Gleichung die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$ errechnen. Für

den Sechsring ergab sich, daß das Behinderungspotential des Cyclohexans (10,1 kcal/Mol)⁵ durch Ersatz zweier benachbarter CH₂-Gruppen durch S₂ — im 1.2-Dithiacyclohexan — auf 11,6^{3, 6}, und durch zusätzliche *cis*-Ankondensation eines Cyclohexanringes — im *cis*-2.3-Dithiadekalin² — auf 15,5 kcal/Mol³ angehoben wird. Im 1.2-Dithia-Sechsring wirken eine Doppelbindung (1.2-Dithiacyclohexen-4: $\Delta G^\ddagger \cong 8$) sowie eine Benzokondensation (2.3-Dithia-tetralin⁷: $\Delta G^\ddagger = 8,5$ kcal/Mol)³ *erniedrigend* auf die freie Aktivierungsenthalpie der Ringinversion; die Doppelbindung versteift zwar das Dithiacyclohexen-System, aber gerade dadurch kommt ein *Einebnungseffekt* zustande, der den Grundzustand des Systems durch sterische Spannung energetisch *anhebt* und dem Übergangszustand für die Konformations-Inversion näher bringt³.

Im 1.2-Dithia-Siebenring dagegen kommt der Versteifungseffekt einer Benzokondensation in deutlicher *Erhöhung* von $\Delta G^\ddagger$ zu Tage: beim 1.2-Dithia-4.5-benzocyclohepten-(d), das neben Sessel- und Wannen- noch eine Twist-Konformation zuläßt, konnte mit der PMR-Technik sogar zwischen „*Version*“⁸ und „*Pseudorotation*“⁹ differenziert und dafür ein $\Delta G^\ddagger$ von 13,5 bzw. 10,4 kcal/Mol bestimmt werden¹⁰. Im dibenzokondensierten 1.2-Dithia-*Achtring*

¹ II. Mitteilung: A. LÜTRINGHAUS u. K. C. PETERS, Angew. Chem. **78**, 603 [1966].

² A. BRECHLIN, Dissertation, Univ. Freiburg/Brsg. 1956; A. LÜTRINGHAUS u. A. BRECHLIN, Chem. Ber. **92**, 2271 [1959].

³ A. LÜTRINGHAUS, S. KABUSS, W. MAIER u. H. FRIEBOLIN, Z. Naturforsch. **16 b**, 761 [1961]; Tetrahedron Letters [London] **1962**, 683; S. KABUSS, Dissert., Univ. Freiburg/Brsg. 1962; H. FRIEBOLIN, Dissert., Univ. Freiburg/Brsg. 1963.

⁴ H. FRIEBOLIN, R. MECKE, S. KABUSS u. A. LÜTRINGHAUS, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1299.

⁵ F. R. JENSEN, D. S. NOYCE, C. H. SEDERHOLM u. A. J. BERLIN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1256 [1960].

⁶ G. CLAESON, G. M. ANDROES u. M. CALVIN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4428 [1960]; **83**, 4357 [1961].

⁷ A. LÜTRINGHAUS u. K. HÄGELE, Angew. Chem. **67**, 304 [1955].

⁸ Definitionsvorschlag von A. DREIDING (gemacht bei der Tagung des Schweizer Chemikerverbandes, Bern 1964) für das Umspringen zwischen Wannen- und Sesselform unter Bindungswinkel-Deformation.

⁹ J. B. HENDRICKSON, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4537 [1961].

¹⁰ S. KABUSS, A. LÜTRINGHAUS, H. FRIEBOLIN, H. G. SCHMID u. R. MECKE, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 719; Z. Naturforsch. **21 b**, 320 [1966]. Siehe auch B. DISCHLER, Angew. Chem. **78**, 653 [1966].

I¹¹ schließlich beträgt $\Delta G^\ddagger$ für die Inversion mindestens 14 kcal/Mol.

Dieser deutlich versteifende Effekt der doppelten Benzokondensation im achtegliedrigen Disulfidring I veranlaßte uns, weitere Isomere von I darzustellen und auf ihre konformative Steifheit zu untersuchen¹¹. Im folgenden sei das 1.2-Dithia-4.5-6.7-dibenzocyclooctadien (V) näher beschrieben. Seine Darstellung vom gut zugänglichen Dibromid II¹² aus

bot auf Grund vorheriger Erfahrung^{2, 3, 11} keine Schwierigkeiten. Das aus II mit Kaliumthioacetat erhaltene Bis-acetthio-Derivat (III) wurde mit Methanol zum Dimercaptan (IV) umgeestert. Dessen Cyclodehydrierung mit Eisentrichlorid nach dem Verdünnungsprinzip lieferte das schön kristallisierende Disulfid V in guter Ausbeute.

Das Dimercaptan IV läßt sich aus II auch mit Thioharnstoff über das Bis-isothiuroniumsalz darstellen¹³, jedoch begleitet vom cyclischen Monosulfid VI¹⁴, in einer Reaktionsart, die uns schon bei der Darstellung des 2.3-Dithia-*cis*-dekalins auf analogem Wege begegnete².

Das Kernresonanzspektrum von V enthält (bei Zimmertemperatur) außer dem Signal für die aromatischen Protonen eine symmetrische Gruppe von 4 Signalen, die ein AB-Spektrum darstellen und nur den Methylenprotonen zuzuordnen sind. Selbst bei +130 °C bleibt das Spektrum im Charakter nahezu unverändert. Höheres Erhitzen hätte wenig Sinn, da hierbei chemische Veränderungen an der S—S-Gruppe zu befürchten wären. Da eine Auflösung des Quartetts somit thermisch nicht zu erreichen war,

läßt sich aus den Meßwerten $\Delta_{\nu\infty} = 40$ Hz und $T_A \sim +140$ °C nur auf einen Mindestwert für die Inversionsbarriere schließen. Die freie Aktivierungsenthalpie ergibt sich zu mindestens 25 kcal/Mol¹³. Dieser überraschend hohe Wert — verglichen mit demjenigen von I — eröffnete die Möglichkeit einer präparativen Racematspaltung.

Dafür kam ein klassischer Weg über Diastereomere mangels geeigneter funktioneller Gruppen nicht in Frage. Eine beabsichtigte kinetische Racematspaltung durch partielle Reduktion, z. B. mit optisch aktivem Cystein¹⁵, wurde vorerst zurückgestellt, da es schwierig war, ein geeignetes gemeinsames Solvens zu finden; die versuchte Spaltung durch Kristallisation aus chiralen Lösungsmitteln^{16, 17} blieb erfolglos¹³.

Deshalb verwendeten wir die chromatographische Racematspaltung an „Cellulose-2¹/2-acetat“ (Rhodi-aceta Freiburg/Brsg.), mit der wir seit einigen Jahren¹⁸ atropisomere Ansa-Verbindungen und zahlreiche andere Racemformen verschiedenen Chiralitätstyps ohne funktionelle Gruppen spalten konnten. Über diese Methode, inzwischen auch von anderen Autoren übernommen und erfolgreich benutzt, werden wir demnächst eingehend berichten.

Fraktion Nr.	Eluat [ml]	Gehalt [mg] V	c (mg/ml CHCl ₃)	α_{405}^{25}	$[\alpha]_{405}^{25}$ [°]
1	15	64	32,0	+ 0,765	+ 24
2	7	87	43,5	+ 0,54	+ 12
3	7	87	43,5	+ 0,175	+ 4
4	7	85	42,5	— 0,090	— 2
5	7	71	35,5	— 0,33	— 9
6	7	50	25,0	— 0,39	— 16
7	15	57	28,5	— 0,68	— 24

Tab. 1. Partielle chromatographische Racematspaltung von 495 mg V in 30 ml absol. Benzol; „Cellulose-2¹/2-acetat“-Säule 1250·20 mm mit etw. 85 g in Benzol gequollenem Adsorbens. Elutionsmittel: absol. Benzol.

Die Tab. 1 zeigt ein typisches Beispiel für einen derartigen Spaltungsversuch an einer kleinen Säule.

Man sieht (Tab. 1), daß bereits im ersten Durchgang Fraktionen mit $[\alpha]_{405}^{25} = +$ und -24° anfielen. An einer großen Säule, 6,70 m lang, ϕ 35 mm, wurden bei Einsätzen von 5 g ($\pm$) V in der ersten Fraktion 164 mg mit $[\alpha]_{405}^{25} = +66^\circ$, (nach Umschlag des

¹¹ A. LÜTTRINGHAUS u. R. KRÄNZLE, unveröffentlicht; R. KRÄNZLE, Dissert., Univ. Freiburg/Brsg. 1964.

¹² D. M. HALL, M. S. LESSLIE u. E. E. TURNER, J. chem. Soc. [London] 1950, 711.

¹³ U. HESS, Dissert., Univers. Freiburg/Brsg. 1965.

¹⁴ W. E. TRUCE u. D. D. EMRICK, J. Amer. chem. Soc. 78, 6130 [1956].

¹⁵ K. BALENOVIĆ u. N. BREGANT, Chem. and Ind. 1964, 1577.

¹⁶ A. LÜTTRINGHAUS u. D. BERRER, Angew. Chem. 70, 439 [1958]; Tetrahedron Letters [London] 1959, Heft 10, S. 10.

¹⁷ R. CRUSE, Diplomarbeit, Univers. Freiburg/Brsg. 1962; Dissert., Univers. Freiburg/Brsg. 1967.

¹⁸ A. LÜTTRINGHAUS u. G. EYRING, unveröffentlicht; G. EYRING, Dissert., Univers. Freiburg/Brsg. 1960; H.-J. ROSENBAUM, Diplomarbeit, Univers. Freiburg/Brsg. 1965.

Drehsinns bei der sechsten Fraktion) in der zwölften Fraktion 346 mg mit $[\alpha]_{405}^{25} = -45^\circ$ erhalten.

Wiederholung der Chromatographie mit gemachten (+)- und (-)-drehenden Fraktionen brachte selbstredend wesentliche Steigerung der Drehwerte. V erwies sich indessen als zu den Systemen gehörend, in denen die Racemform wesentlich höheren Schmelzpunkt und wesentlich geringere Löslichkeit besitzt als die aktiven Enantiomeren; ($\pm$)V ist also eine echte Molekelverbindung. Da sie auch keine Mischkristalle mit den aktiven Formen bildet, ließ sich die weitere Aufspaltung in die reinen Enantiomeren durch konsequente fraktionierte Kristallisation auch relativ schwach aktivierter Fraktionen erzielen.

Die Eigenschaften der schließlich auf konstante spez. Drehung gebrachten Enantiomeren sind mit denen der Racemform von V in Tab. 2 wiedergegeben.

Die Schärfe und nahe Identität der Schmelzpunkte von (+)- und (-)-Form, das Konstantbleiben von Schmelzpunkt und Drehung bei weiterem viermaligem Umkristallisieren, zuletzt aus absol. Alkohol, sowie der gleiche Verlauf der Rotationsdispersion (Tab. 2) für (+)- und (-)-Form machen es wahrscheinlich, wenn auch nicht völlig sicher, daß für beide Enantiomeren optische Reinheit erzielt wurde.

Die *hohe optische Stabilität* geht schon daraus hervor, daß sich die aktiven Formen von V (in kleinen Mengen, also in kurzer Zeit) bei 100 °C im Hochvakuum sublimieren oder aus bis 100° siedenden Solventien umkristallisieren lassen, ohne daß die Drehung merklich abnimmt. Genauere Daten über Geschwindigkeit und Aktivierungsgrößen der Racemisierung werden in Kürze mitgeteilt^{18a}.

Bisher dargestellte Biphenyl-derivate des gleichen

Typs racemisieren außerordentlich rasch¹⁹, das Ammoniumsalz (Pikrat) VII z.B. trotz der sperrigen Spiro-Substitution in der Brücke bei 23 °C mit der Halbwertszeit von 1,4 min²⁰, und die *cis*-Dicarbonsäure VIII als rein carbocyclischer Vertreter bei 31,5 °C mit der Halbwertszeit von 85 Minuten²¹.

Demgegenüber ist V der erste Vertreter dieser Stoffklasse, d. h. der Biphenyl-derivate mit nicht-olefinischer viergliedriger 2,2'-Brücke ohne rotationshindernde Substituenten in 6- und 6'-Stellung, der optisch stabil ist. Damit ist zugleich das 1959² gesteckte Ziel erreicht, cyclische Disulfide in stabilen Konformations-Enantiomeren zu isolieren.

Zu begründen bleibt noch, weshalb wir die Chiralität von V der Klasse der *Konformations-Enantiomerie* und nicht deren spezieller Untergruppe²² *Atropisomerie* zuordnen, wie für chirale Biphenyl-derivate üblich. R. KUHN hat den Begriff Atropisomerie 1933 geprägt, also eine Reihe von Jahren bevor die Begriffe Konformation oder Konstellation feste Form gewonnen hatten; es wird oft übersehen, daß KUHN die Definition der Atropisomerie weitblickend so allgemein gefaßt hat²³, daß sie sich völlig mit dem deckt, was wir heute unter *Konformationsisomerie*, speziell *Rotationsisomerie*²⁴, verstehen. Dennoch hat es sich eingebürgert, den Begriff Atropisomerie wesentlich *spezieller* zu verwenden, nämlich durchweg nur für solche Fälle, in denen Isomerie — optische oder geometrische — durch Einschränkung der Rotation um formale Einfachbindungen infolge räumlicher Überlappung von Atomen oder Gruppen verursacht wird, die nicht unmittelbar miteinander verknüpft, sondern durch mehrere Bindungen getrennt sind. Da in V derartige Substituenten *fehlen*, liegt u. E. keine Veranlassung vor, die Dissymmetrie von V, die, ähnlich wie beim

Substanz	Schmelzpunkt	Wellenlängen λ für $[\alpha]_{\lambda}^{20}$ (0,62% in Chloroform)				
		578	546	436	405	364
($\pm$)-V	161 °C	—	—	—	—	—
(+)-V	133 °C	+498°	+580°	+1134°	+1460°	+2170°
(-)-V	132,5 °C	-498°	-579°	-1134°	-1460°	-2180°

Tab. 2. Schmelzpunkte des Racemates und der aktiven Formen von V und spez. Drehungen der letzteren in Abhängigkeit von der Wellenlänge.

^{18a} Anm. b. d. Korr., Bereits erschienen, A. LÜTRINGHAUS u. H. J. ROSENBAUM, Mh. Chem. **98**, 1323 [1967].

¹⁹ E. L. ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 193, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

²⁰ S. R. AHMED u. D. M. HALL, J. chem. Soc. [London] **1959**, 3383.

²¹ L. V. DVORKEN, R. B. SMYTH u. K. MISLOW, J. Amer. chem. Soc. **80**, 486 [1958].

²² Siehe l. c. ¹⁸, und zwar S. 182.

²³ R. KUHN, in: K. FREUDENBERG, Stereochemie, F. Deuticke Verlag, Leipzig-Wien 1933, S. 803.

²⁴ G. WITTIG, „Stereochemie“, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930.

optisch aktiven *trans*-Cycloocten von COPE²⁵, durch die Versteifung der chiralen Konformation des Achtrings bedingt ist, als einen Fall von Atropisomerie der heute üblichen Auffassung anzusehen. Wir befinden uns damit in Übereinstimmung mit MISLOW, der über das analoge System VIII schreibt²¹: "*Optical activation of VIII may therefore be regarded as a separation of conformational enantiomers*". WITTIG, der den Begriff „Rotationsisomerie“ einführte²⁴, hat dagegen früher ähnliche Konformations-Isomeren (geometrischer Art in einem Tetra-benzo-Dreizehnringsystem) der Atropisomerie zugeordnet²⁶. Glücklicherweise ist in der neuesten Darstellung über die Spezifikation der molekularen Chiralität²⁷ berücksichtigt, daß sich die genannten Definitionen überschneiden, und Sorge getragen worden, trotzdem eine eindeutige Nomenklatur auch für derartige Dissymmetrietypen festzulegen.

Experimentelles

2.2'-Bis-(acetthiomethyl)-biphenyl (III)

Man rührt 11 g (32,4 mMol) 2.2'-Bis-(brommethyl)-biphenyl (I)¹² mit 10 g (87,5 mMol) Kalium-thioacetat in 80 ml Äthanol 6 Stdn. bei 60°, gießt in Wasser und isoliert mit Äther (Trocknen über Na₂SO₄). Man erhält ein bei 0,001 Torr und 180–182° siedendes rotstichiges Öl in 87-proz. Ausbeute.

C₁₈H₁₈O₂S₂ (330,47)

Ber. C 65,41 H 5,49 S 19,41,
Gef. C 65,10 H 5,51 S 19,77.

2.2'-Bis-(mercaptomethyl)-biphenyl (IV)

Man kocht 7 g (21,2 mMol) III in 60 ml absol. Methanol (alles unter reinem Stickstoff) 10 min aus, fügt ca. 70 mg Natrium zu, kocht 2 Stdn. rückfließend, destilliert dann das gebildete Methylacetat und das meiste Methanol ab, gießt in ausgekochtes Wasser, äthert aus, trocknet über Na₂SO₄ (unter CO₂), zieht den Äther ab und destilliert im Hochvakuum; Sdp._{0,3} 156–157°, Sdp._{0,01} 138–142°, schwach gelbes Öl, Ausbeute 59,5 Prozent.

C₁₄H₁₄S₂ (246,40)

Ber. C 68,24 H 5,73 S 26,03,
Gef. C 68,35 H 5,96 S 25,95.

(±)-4.5;6.7-Dibenzo-1.2-dithia-cyclooctadien (V)

Man läßt 3,1 g (12,6 mMol) III, unter CO₂ in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, innerhalb von 20 Stdn. zur

siedenden, gerührten Lösung von 16 g (60 mMol) FeCl₃·6 H₂O in 1 l Äther und 100 ml Eisessig zutropfen, kocht dann noch 3 Stdn., engt, zuletzt i. Vak., weitgehend ein und zieht dreimal mit je 60 ml Benzol aus. Dieses hinterläßt, unter Druckminderung vertrieben, einen schwach gelben, kristallinen Rückstand. Dieser wird zwecks Abtrennung von Höhermolekularem bei 0,001 Torr und 100° sublimiert. Aus Alkohol 1,9 g (62% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 161°, wenig löslich in Methanol und Äthanol, mäßig in Cyclohexan, besser in Benzol, leicht in Chloroform.

C₁₄H₁₂S₂ (244,38)

Ber. C 68,80 H 4,95 S 26,24,
Gef. C 68,96 H 4,70 S 26,28.

Molgewicht (dampfdruck-osmometrisch in THF im Knauer-Gerät): Gef. 245.

Racematspaltung von (±)-V

a) *Partielle chromatographische Spaltung*. Technisches „Cellulose-2¹/₂-acetat“* wird 6 Stdn. mit Cyclohexan ausgekocht und, nach Absaugen und Trocknen bei 80° im Vak., in einer Kugelmühle gemahlen, durch Sieben von größeren Partikeln befreit, einen Tag in absol. thiophenfreiem Benzol quellen gelassen und in die Säule (Höhe 125 cm, Ø 2 cm) gefüllt.

Zum Auffangen dient ein Fraktionenkollektor, so gesteuert, daß jeweils ca. 7 ml abgenommen werden. Jede Fraktion wird im gewogenen Schliffkölbchen im Rotationsverdampfer bei höchstens +50° zwecks Gehaltsbestimmung zur Trockene gebracht, die spez. Drehung nach Zugabe von 2,0 bis 10,0 ccm absol. Chloroform mittels Pipette und Homogenisieren gemessen. Der dadurch bedingten Ungenauigkeit ist in Tab. 1 durch Angabe der Drehung in ganzen Graden Rechnung getragen; sie genügt indessen für die Serienmessungen, zumal unter konstanten Bedingungen gearbeitet wurde.

In dieser Säule wurden 0,5 g (±) V eingesetzt; Lösungs- und Entwicklungsmittel: absol. Benzol. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß das Material praktisch verlustlos durchlief. Die schwächer aktivierten Mittelfractionen konnten neu eingesetzt, die aktivierten Fraktionen für sich getrennt, gesammelt und durch Wiederholung der Chromatographie stärker aktiviert werden.

b) *Endspaltung durch Kristallisation*. An einer großen Säule, 6,7 m hoch, ± 35 mm, wurden analog Portionen von 5 g (±) V chromatographiert. Von den Fraktionen wurden die ersten, positiv drehenden, die mittleren (vereinigt nahezu null drehenden) und die letzteren, negativ drehenden, jeweils vereinigt und getrennt verarbeitet. Die vereinigten mittleren wurden neu chromatographiert, die aktiven, sofern ihre [α]_D²⁵-Werte mindestens (+)- bzw. (–)-20° betrugen, aus Benzol umkristallisiert. Dabei fiel zunächst reine

²⁵ A. C. COPE, C. R. GANELLIN, H. W. JOHNSTON JR., T. V. VAN AUGEN u. H. J. S. WINKLER, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3191 [1962]; **85**, 3276 [1963].

²⁶ G. WITTIG, G. KÖNIG u. K. CLAUS, Liebigs Ann. Chem. **593**, 127 [1955].

²⁷ R. S. CAHN, CH. K. INGOLD u. V. PRELOG, Angew. Chem. **78**, 413 [1966].

* Ein geeignetes Reinpräparat ist unter der Bezeichnung „Acetylcellulose zur Racematspaltung“ bei der Fa. M. Woelme, Eschwege, zu beziehen.

Racemform von V aus; Einengen der Mutterlauge ließ noch weiteres inaktives V ausfallen; aus der Mutterlauge fiel nach starkem Einengen und auf Zugabe von Petroläther stark aktiviertes Material aus. Von ca. 50-proz. Aktivierung an lieferte erneutes Umkristallisieren aus Benzol auch ein optisch aktives Erstkristallisat: es wurde in weitere Fraktionierungen eingesetzt. Das in Benzol sehr viel besser lösliche Mutterlauge-Kristallisat wurde nunmehr aus Petroläther (Siedebereich 60 bis 70°) analog konsequent weiter fraktioniert.

Kieselgel-Chromatographie in Benzol und *rasches* Sublimieren (höchstens 0,1 g-Portionen!) bei 90° und 0,001 Torr gestattete die Abtrennung von den in den leichtest löslichen Fraktionen angereicherten Fremdbeimengungen, ohne daß Racemisation bemerkbar war. Anschließendes viermaliges Umkristallisieren, zuletzt aus Alkohol, erbrachte keine Änderung der Schmelzpunkts- und Drehwerte mehr. Aus insgesamt 70 g eingesetztem ($\pm$) V wurden so direkt je 600 mg der beiden V-Enantiomeren mit Höchstdrehung, ferner noch je rund 1 g (+)- bzw. (-)-Material mit $[\alpha]_{405}^{25}$ -Wer-

ten von (+)- bzw. (-)-900° bis 1100° isoliert. Die Hauptmenge lieferte bei weiterer Fraktionierung auf beschriebenen Wege größere Mengen der aktiven Formen. Die Eigenschaften der höchstdrehenden Fraktionen sind in Tab. 2 angegeben.

Die thermische Racemisierung bei 120–130° (i. Vak. eingeschmolzen) führte beide Enantiomeren wieder in die hochschmelzende Racemform, Schmp. 161°, zurück. Über die thermodynamischen Daten wird in Kürze berichtet^{18a}.

Die PMR-Spektren (in CS₂ und CDCl₃) wurden im Varian DP 60 von Dr. H. FRIEBOLIN, Institut für Elektrowerkstoffe, Freiburg/Brsg., aufgenommen. Die Drehwerte wurden im photoelektrisch arbeitenden Polarithrometer der Fa. C. Zeiss, Oberkochen, bestimmt.

Der Firma Rhodiaceata AG, Freiburg (Dr. H. WEIGAND) danken wir für die Überlassung des Celluloseacetats, den Farbenfabriken Bayer AG und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Zur Wirkung von substituierten α -Liponsäuren auf die Lipoamidoxido-reduktase*-Reaktion

H. W. GOEDDE und W. SCHLOOT

Abteilung für Biochemische Genetik, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg/Br.

U. SCHMIDT und J. MALONE **

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Br.

(Z. Naturforschg. **22 b**, 1300–1303 [1967]; eingegangen am 27. Februar 1967)

The reactions of various recently synthesized analogous of α -lipoic acid (especially with fluoride as substituent) with lipoic acid dehydrogenase from pig heart muscle were investigated. The influence of structural change on the reactivity of the various compounds, when reacting with lipoic acid dehydrogenase are discussed.

Die physiologische Hauptfunktion der Liponsäure (1,2-Dithiolan-3-valeriansäure) ist die Coenzymwirkung bei der oxydativen Decarboxylierung von α -Oxosäuren. Die Liponsäureenzyme haben besondere Bedeutung bei Transfer-Reaktionen von Acylgruppen (Abb. 1).

* (E. C. 1.6.4.3.)

** U. SCHMIDT u. J. MALONE, Unveröffentlichte Versuche; J. MALONE, Dissertation der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg/Br. 1967.

¹ H. W. GOEDDE, Z. Vitaminforsch. **33**, 1 [1963].

² U. SCHMIDT, P. GRAFEN u. H. W. GOEDDE, Angew. Chem. **4**, 846 [1965].

³ B. M. GUIRARD, E. E. SNELL u. R. G. WILLIAMS, Arch. Biochemistry **9**, 381 [1946].

Die Pyruvatoxydase und die α -Oxoglutaratoxydase sind Lipoyl-Proteinkomplexe mit hohem Molekulargewicht, die durch Oxydation der α -Oxosäuren die Bildung von Acylverbindungen, z. B. des Acetyl-Coenzym A, ermöglichen.

Neben Coenzym A sind Thiaminpyrophosphat (TPP), FAD, NAD und Mg²⁺-Ionen unmittelbar an den enzymatischen Umsetzungen beteiligt. Der nach Oxydation der α -Oxosäure entstandene Acyl-lipoyl-Komplex reagiert mit dem Coenzym A (Acyltransfer durch Lipoyltransacetylase); anschließend wird die reduzierte Liponsäure durch die FAD-enthaltende Lipoamidoxido-reduktase wieder zu Liponsäure oxydiert^{1,2}.