

ANGEWANDTE CHEMIE

91. Jahrgang 1979
Heft 6
Seite 453–526

Schlüsselbausteine der Naturstoff-Biosynthese und ihre Bedeutung für Chemie und Medizin^[**]

Von Burchard Franck^[*]

Unter Anwendung der Isotopentechnik konnte die Biosynthese der Naturstoffe während der vergangenen drei Jahrzehnte in großen Zügen aufgeklärt werden. Dabei zeigte sich, daß jeweils große Gruppen von Naturstoffen aus der gleichen Biosynthese-Vorstufe – dem Schlüsselbaustein – hervorgehen. Die Umwandlung der Schlüsselbausteine in biologisch aktive Naturstoffe dient in der Chemie als Vorbild für die Entwicklung leistungsfähiger Synthesen. In der Medizin ermöglicht die Kenntnis der Schlüsselbausteine die Erklärung und Therapie von Stoffwechselkrankheiten.

1. Einleitung

Als *Naturstoffe* bezeichnet man alle Kohlenstoffverbindungen, die in Pflanzen, Mikroorganismen und Tieren sowie im Menschen entstehen. Viele dieser Naturstoffe, z. B. die Vitamine und Antibiotica, sind unentbehrlich für die Existenz des Menschen.

Die Anzahl der strukturell aufgeklärten Naturstoffe hat in der jüngeren Vergangenheit stark zugenommen. Dies ist einerseits dem starken Interesse an biologisch aktiven Stoffen und andererseits den hochentwickelten Methoden zur Isolierung und Strukturbestimmung zuzuschreiben. So kennt man etwa 20000 Naturstoffe^[1]; das sind weniger als 1% aller organisch-chemischen Verbindungen. Aus der Sicht des Menschen und der anderen Organismen handelt es sich jedoch um eine Elite von Substanzen, die sich im Verlauf der Evolution behaupten konnten.

Ein bedeutendes Forschungsgebiet der modernen Naturstoffchemie ist die *Naturstoff-Biosynthese*^[3–6]. Arbeiten auf diesem Gebiet führten zum Verständnis der Mannigfaltigkeit organischer Naturstoffe, gaben Einblick in den Stoffwechsel und induzierten die Entwicklung einfacherer Synthesen^[4, 6–10].

Durch Isotopenmarkierung konnte die Biosynthese der Naturstoffe weitgehend aufgeklärt werden^[8]. Dabei machte man die erstaunliche Entdeckung, daß jeweils ganze Gruppen von Naturstoffen aus der gleichen Biosynthese-Vorstufe hervorgehen. Diese Vorstufen sind *Schlüsselbausteine* der Naturstoff-Biosynthese. Es genügt die Kenntnis weniger Schlüsselbausteine, um einen Überblick über die Mannigfaltigkeit der Naturstoffe zu gewinnen.

Die Schlüsselbausteine der Biosynthese nehmen im Stoffwechsel der Organismen eine wichtige Stellung ein. Zahlreiche Krankheiten beruhen auf der Veränderung von Biosyntheseschritten an Schlüsselbausteinien^[9]. In der Medizin ermöglicht daher die Kenntnis der Schlüsselbausteine die Erklärung und Behandlung von Stoffwechselkrankheiten.

Die Kenntnis der Schlüsselbausteine leitete eine umwälzende Entwicklung bei der chemischen Synthese von Naturstoffen ein. Viele Naturstoffe können ausgehend von den Schlüssel-

[*] Prof. Dr. B. Franck
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

[**] Nach einem Plenarvortrag auf der 110. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, am 19. September 1978 in Innsbruck.

bausteinen auch im Laboratorium synthetisiert werden^[4, 5, 10, 11], und solche Synthesen nach dem Vorbild der Biosynthese sind den herkömmlichen Naturstoff-Synthesen häufig überlegen.

Im folgenden wird zunächst ein stark vereinfachter Überblick über die Naturstoff-Biosynthese gegeben. Im Anschluß daran wird an aktuellen Beispielen die Anwendung biogenetischer Erkenntnisse auf die chemische Synthese und die Medizin behandelt. Abschließend wird diskutiert, weshalb die Naturstoff-Biosynthese über bestimmte Schlüsselbausteine verläuft.

2. Biosynthese der großen Naturstoffgruppen

Die 20000 Naturstoffe lassen sich nach ihrer Biosynthese in vier große Gruppen einteilen. Für jede dieser Gruppen sind in Tabelle 1 drei typische niedrigmolekulare Verbindungen als Beispiele aufgeführt.

Tabelle 1. Die vier großen Naturstoffgruppen (mit Beispielen).

1. Kohlenhydrate	2. Arene
D-Glucose Vitamin C Cellulose	Blütenfarbstoffe Vitamin K ₁ Lignin
3. Acetogenine	4. Stickstoff enthaltende Naturstoffe
Fettsäuren Vitamin D Kautschuk	Nucleoside Blutfarbstoff Proteine

Die Biosynthese all dieser Naturstoffe beginnt bei Kohlendioxid, Wasser und dem Stickstoff der Luft (Abb. 1). Kohlendioxid und Wasser werden durch die von *Calvin*^[12] aufgeklärte Photosynthese unter Mitwirkung von Sonnenlicht und Chlorophyll in D-Glucose umgewandelt. Dieser einfache Zucker fungiert nicht nur für die sehr große Gruppe der Kohlenhydrate, sondern auch für die drei anderen Naturstoffgruppen als Schlüsselbaustein. Die anderen drei Gruppen gehen über die Schlüsselbausteine Shikimisäure, Essigsäure und Aminosäuren aus D-Glucose hervor. Ammoniak entsteht durch eine nur von einigen Mikroorganismen beherrschte Reaktionsfolge, die Stickstoff-Fixierung^[13], aus dem Stickstoff der Luft. Somit ist D-Glucose der zentrale Schlüsselbaustein der Naturstoff-Biosynthese. Die durch Photosynthese entstandenen Mengen an Glucose übertreffen die Mengen jeder anderen – technisch oder biologisch produzierten – organischen Verbindung bei weitem.

Den in Abbildung 1 aufgeführten Schlüsselbausteinen folgen im Verlauf der Biosynthese weitere Schlüsselbausteine, die Vorstufen für kleinere Naturstoffgruppen sind. Alle diese Naturstoffe unterliegen ihrerseits Umwandlungen, die schließlich in den biologischen Abbau einmünden und wieder zu Kohlendioxid, Wasser und Stickstoff führen. Dabei ist der Übergang zwischen Biosynthese und biologischem Abbau fließend.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen Anlagen, in denen der erste Schritt der Biosynthese bzw. der letzte Schritt des biologischen Abbaus in der größtmöglichen Intensität stattfindet.

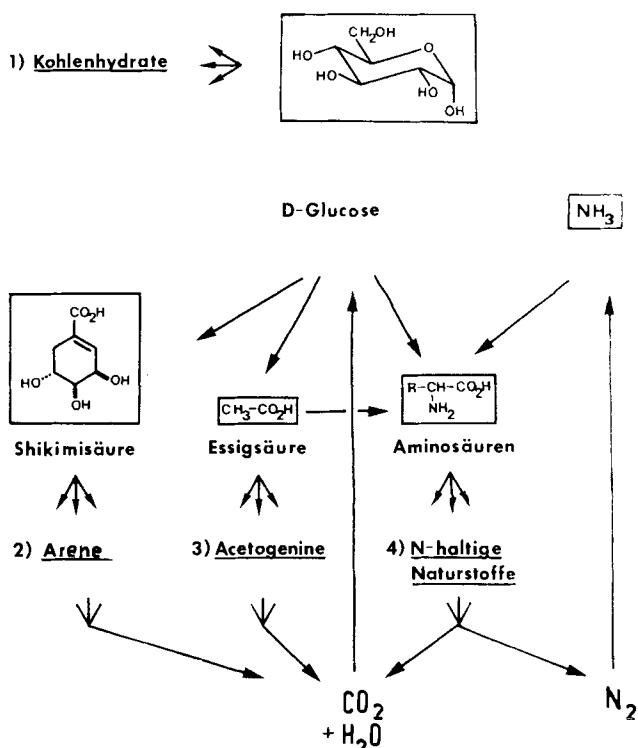


Abb. 1. Biosynthese der vier großen Naturstoffgruppen über die Schlüsselbausteine D-Glucose, Shikimisäure, Essigsäure und Aminosäuren.



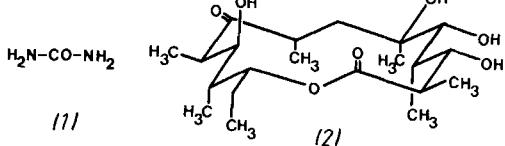
Abb. 2. Reisplantage auf den Philippinen bei voller Photosynthese (Aufnahme: BASF).



Abb. 3. Abbau von Restsubstanzen der Naturstoff-Biosynthese durch die Abwasserbakterien einer modernen Kläranlage (Aufnahme: BASF).

3. Problematik der Naturstoff-Synthese

Vor 150 Jahren gelang *Friedrich Wöhler* in Berlin mit seiner berühmten Harnstoff-Synthese die erste Synthese eines Naturstoffs^[14]. Damit war zugleich das bis dahin geltende Dogma beseitigt, daß Naturstoffe nur in lebenden Organismen gebildet werden könnten. Seitdem hat die chemische Naturstoff-Synthese große Fortschritte erzielt. Dies wird deutlich, wenn man Harnstoff (1) z. B. mit Erythronolid B (2) vergleicht. Die Totalsynthese des Erythronolids wurde kürzlich im Arbeitskreis von *Corey*^[15] vollendet. Erythronolid B ist ein Aglycon



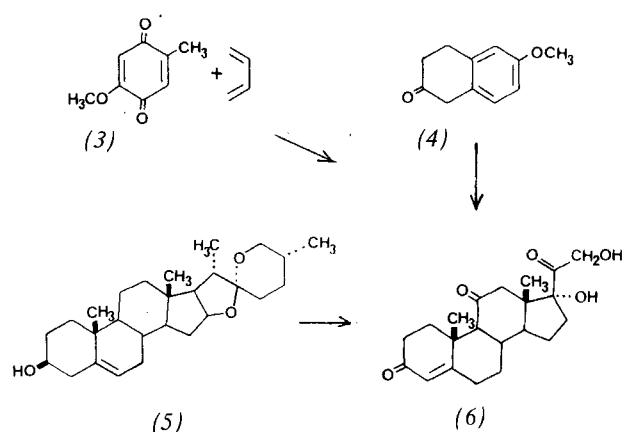
der Erythromycin-Antibiotica. Da es zehn chirale Kohlenstoffatome in einem relativ flexiblen Ringsystem enthält, wurde seine Totalsynthese vor zwei Jahrzehnten noch als fast „hoffnungslos komplizierte“ Aufgabe angesehen^[*].

Abbildung 4 zeigt eine Probe des ersten Harnstoffs, von *Wöhler* selbst versiegelt und beschriftet, die er seinem Freund *Emanuel Merck* in Darmstadt schenkte, neben der Veröffentlichung in Poggendorffs Annalen^[14]. *Wöhler* hatte sein Präparat so gründlich gereinigt, daß es nach einem jetzt aufgenom-

[*] R. B. Woodward (1956) [16]: „Erythromycin, with all our advantages, looks at present quite hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers ...“.

menen IR-Spektrum ebenso rein ist wie Harnstoff zur Analyse „Merck“ (Abb. 5).

Trotz der Entwicklung eindrucksvoller Totalsynthesen befindet sich die Naturstoff-Synthese noch immer in einem Dilemma. Nur bei verhältnismäßig wenigen Naturstoffen verfügt man über Synthesemöglichkeiten, die sich zu ihrer technischen Gewinnung eignen. Die meisten Totalsynthesen komplizierter Naturstoffe erfordern so viele Reaktionsschritte, daß die Gesamtausbeute verschwindend gering wird. Dies sei am Beispiel des medizinisch wichtigen Steroidhormons Cortison (6) erläutert.



Erstmals gelang *Woodward*^[17] 1952 eine aufsehenerregende Totalsynthese dieses Naturstoffs mit sechs chiralen Kohlenstoffatomen. Die Synthese verlief ausgehend von Methoxytoluchinon (3) über 49 Stufen, und die Gesamtausbeute war geringer als $10^{-5}\%$. Die große wissenschaftliche Bedeutung dieser Leistung ist dadurch in keiner Weise geschränkt. Weitere

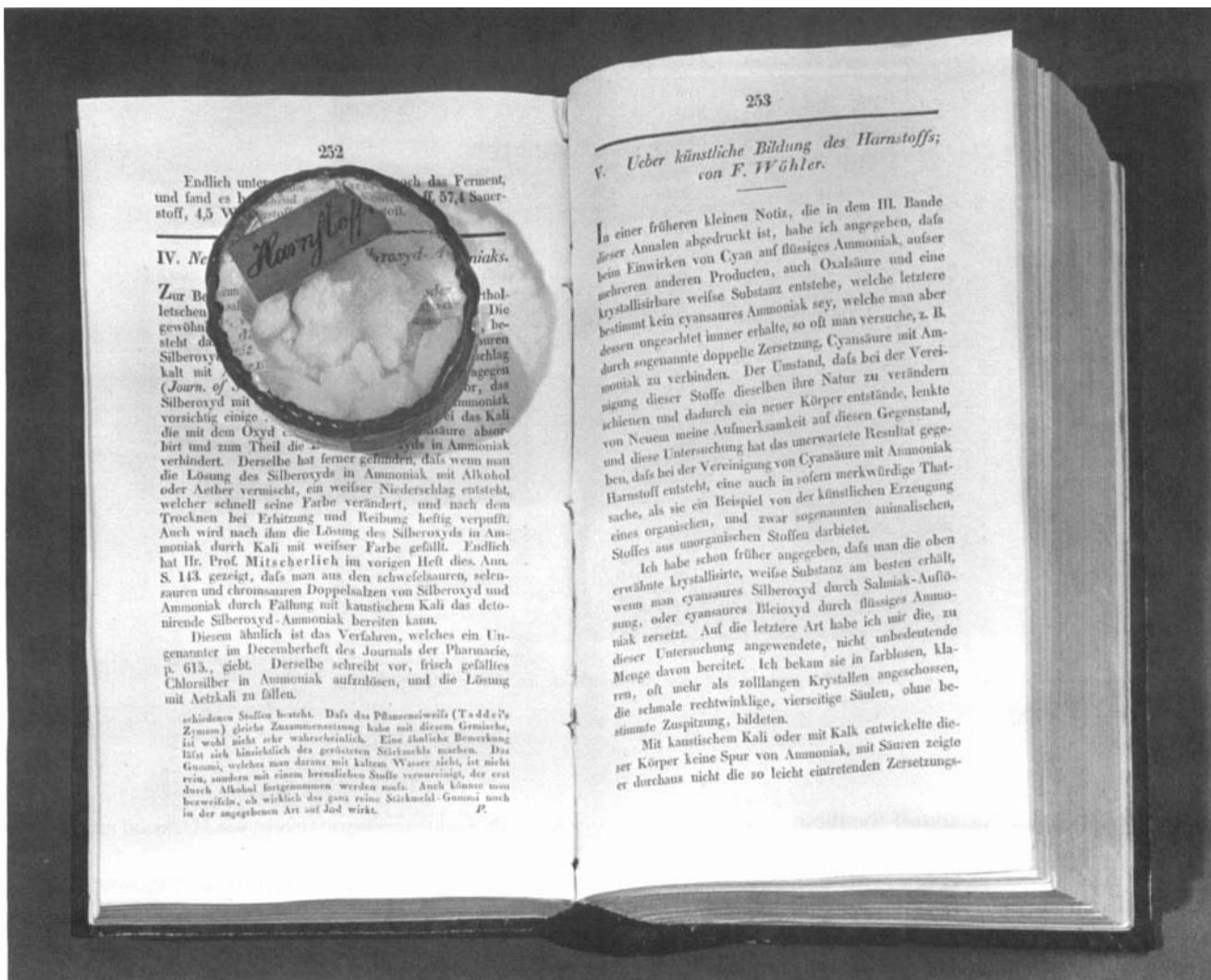


Abb. 4. Originalprobe des ersten künstlichen Harnstoffs von Wöhler neben der Veröffentlichung in Poggendorffs Annalen [14] (Aufnahme: Merck).

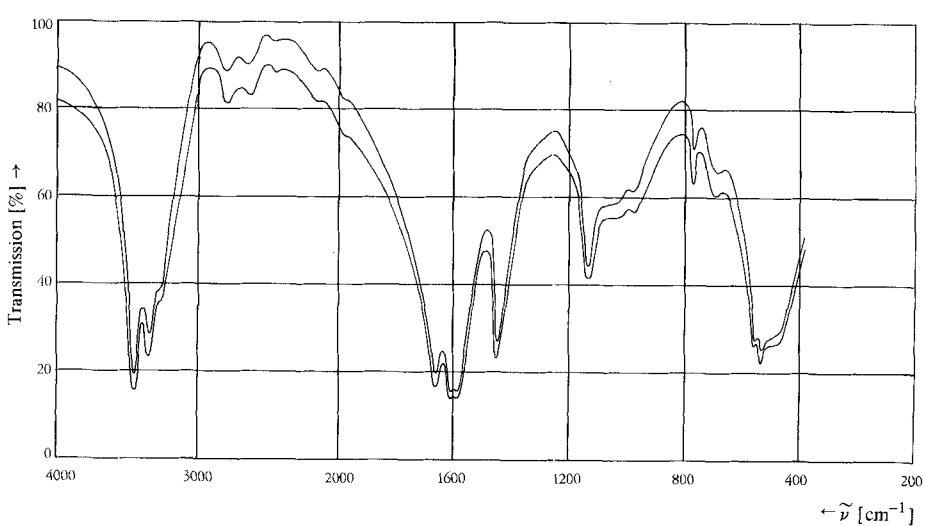


Abb. 5. IR-Spektren von Wöhlers Harnstoff (oberes Spektrum) und Harnstoff zur Analyse „Merck“ (unteres Spektrum) in KBr (Aufnahme: Merck).

re Bemühungen von Industrielaboratorien waren danach auf Verbesserung der Ausbeuten durch Herabsetzung der Stufenzahl gerichtet. Die bei Roussel in Frankreich entwickelte, mit

einem Tefalon (4) beginnende 27-Stufen-Synthese erbrachte eine technisch interessante Gesamtausbeute von 1%^[18]. Eine von Syntex in USA durchgeführte Synthese^[19] (13 Stufen, 3,3%

Gesamtausbeute) geht von dem leicht verfügbaren Steroid-Naturstoff Diosgenin (5) aus, ist also keine Totalsynthese.

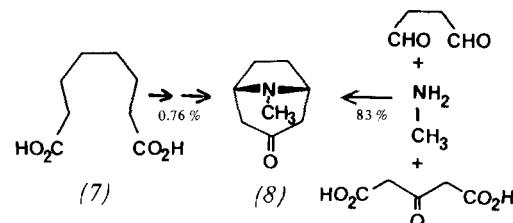
Einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Anzahl der Reaktionsstufen und Gesamtausbeute vielstufiger Synthesen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2. Gesamtausbeute [%] bei vielstufigen Synthesen in Abhängigkeit von der mittleren Ausbeute und der Stufenzahl.

mittlere Ausb. [%]	99	90	70
Stufen			
1	99	90	70
10	90	35	2.8
20	82	12	0.08
30	74	4.2	0.0023
40	67	1.5	0.000064
50	61	0.52	0.0000016

Bei einer mittleren Ausbeute von 70 % pro Reaktionsschritt – was als recht gut bezeichnet werden kann – nimmt die Gesamtausbeute mit der Anzahl der Reaktionsschritte drastisch ab. Da vielstufige Synthesen mit solchen Ausbeuten für praktische Zwecke unbrauchbar sind, muß entweder die mittlere Ausbeute (auf 99 %) gesteigert oder die Anzahl der Reaktionsschritte stark verringert werden. Diese Forderungen lassen sich erfüllen, wenn Naturstoff-Synthesen unter Verwendung von Schlüsselbausteinen am Vorbild der Biosynthese orientiert werden. Derartige *biomimetische Synthesen* zeichnen sich im allgemeinen durch geringe Stufenzahl und hohe Gesamtausbeute aus. Wichtig ist ferner, daß sie meistens unter milden Bedingungen durchgeführt werden und durch hohe Selektivität die Bildung von Nebenprodukten vermieden wird.

Erstes wegweisendes Beispiel einer Naturstoff-Synthese nach dem Vorbild der Biosynthese war die Darstellung des Alkaloids Tropinon (8) im Laboratorium. Zuerst konnte Willstätter^[20] diesen aus damaliger Sicht problematischen, überbrückten Heterocyclicus in einer 15stufigen Totalsynthese aus Korksäure (7) aufbauen. Die Ausbeute betrug nur 0.76 %. Imponierend



war demgegenüber die von Robinson und Schöpf nach Biosynthese-Vorstellungen entwickelte Einstufensynthese mit über 80 % Ausbeute^[21]. Stimuliert durch diesen Erfolg setzten intensive Bemühungen ein, einfache und leistungsfähige Synthesen für Alkaloide und andere Naturstoffe unter Verwendung von Schlüsselbausteinen der Biosynthese auszuarbeiten.

4. Aufklärung von Schlüsselbausteinen

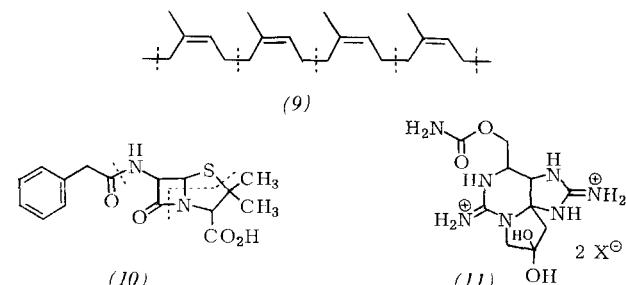
Unentbehrlich für die Aufklärung von Schlüsselbausteinen der Naturstoff-Biosynthese ist die Isotopenmethodik. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die vier Isotope des Kohlenstoffs, die dank hochentwickelter Anreicherungs- und Kernumwandlungsverfahren zur Verfügung stehen (Tabelle 3). Die bei-

den wichtigsten, der stabile ¹³C und der radioaktive ¹⁴C, ergänzen einander in den Anwendungsmöglichkeiten^[22]. Mit ¹⁴C lassen sich wegen seiner äußerst geringen natürlichen Häufigkeit Biosyntheseversuche durchführen, bei denen es auf zuverlässige Bestimmung markierter Produkte in großer Verdünnung ankommt. Demgegenüber ermöglicht ¹³C (bei allerdings wesentlich geringerer Nachweisempfindlichkeit) eine sehr einfache Bestimmung der Markierungspositionen im Molekül durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. Das kurzlebige ¹¹C wird in der Medizin für Stoffwechseluntersuchungen verwendet.

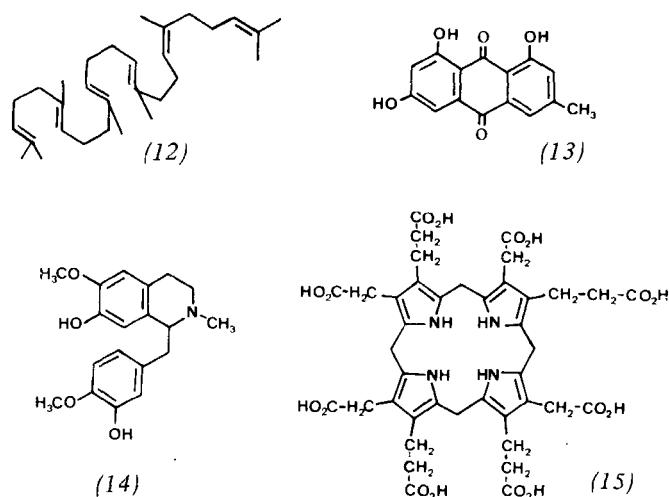
Tabelle 3. Radioaktive und stabile Kohlenstoffisotope.

C-Isotop	Häufigkeit [%]	Halbwertszeit
¹¹ C	—	20.4 min
¹² C	98.89	—
¹³ C	1.11	—
¹⁴ C	10 ⁻¹⁰	5600 Jahre

Die Biosynthese der Naturstoffe konnte unter Anwendung der Isotopenmethode während der vergangenen 30 Jahre in großen Zügen aufgeklärt werden^[8]. Dank dieser Kenntnisse ist es jetzt in der Regel einfach, die Schlüsselbausteine eines Naturstoffs und seine Zugehörigkeit zu einer der großen Gruppen zu erkennen. Dies zeigen die Formeln für Kautschuk (9) (Isopren)^[23] und das Antibioticum Penicillin (10) (Cystein und Valin)^[24]. Weniger klar ersichtlich ist noch die Biosynthese mancher neuartiger Naturstoffe aus Meeresorganismen, z. B. des extrem giftigen Saxitoxins (11)^[25].



Sehr intensiv wird weiterhin die Bildungsweise und Funktion komplizierterer Schlüsselbausteine untersucht. Obwohl aus ihnen kleinere Naturstoffgruppen hervorgehen als aus den grundlegenden Schlüsselbausteinen, liefern sie sehr nützliche Erkenntnisse für Chemie und Medizin. Dies soll im

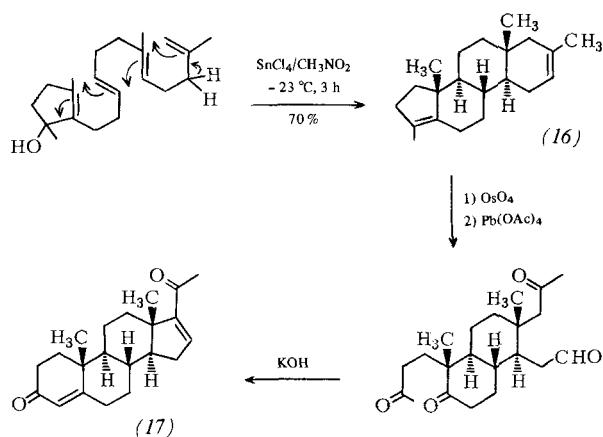


folgenden für vier Gruppen biologisch aktiver Naturstoffe besprochen werden. Der ungesättigte Kohlenwasserstoff Squalen (12) ist Schlüsselbaustein für die Steroide und Triterpen^[26,27]. Vom Anthrachinon Emodin (13) leiten sich zahlreiche strukturverwandte Verbindungen (Anthrachinoide) ab^[28,37,49]. Aus dem Schlüsselbaustein Reticulin (14)^[29,56] gehen viele Isochinolin-Alkaloide, z. B. Morphin, hervor. Das strukturell recht komplizierte Uroporphyrinogen III (15) ist der Schlüsselbaustein des Blutfarbstoffs^[30], des Vitamins B₁₂^[31] und ähnlicher Naturstoffe.

5. Schlüsselbausteine der Acetogenin-Biosynthese

Die Cyclisierung des Squalens (12) zum tetracyclischen Steroidmolekül ist eine faszinierende Biosynthese-Reaktion. Ausgelöst durch ein Hydroxylkation über eine endständige Epoxidierung werden nacheinander vier Ringe geschlossen und acht Chiralitätszentren gebildet. Als Erklärung für den stereospezifischen Verlauf einer derart komplizierten Reaktionsfolge wird angenommen, daß die Kohlenstoffkette des Squalens in Lösung eine Anordnung bevorzugt, in der einzelne Ringe des Steroids-Moleküls gewissermaßen vorgebildet sind^[32]. Verständlicherweise war diese Cyclisierung des Schlüsselbausteins Squalen eine Herausforderung an die Chemiker, medizinisch wertvolle Steroide in ähnlicher Weise zu

synthetisieren. Dabei haben W. S. Johnson et al.^[32] bemerkenswerte Ergebnisse erzielt; als Beispiel sei die einfache biomimetische Synthese von 16,17-Didehydroprogesteron (17) gezeigt.



Ausgehend von einer Vorstufe, die dem Schlüsselbaustein Squalen ähnlich ist, gelang unter milden Bedingungen der elegante Aufbau eines steroidartigen Ringsystems (16). In drei weiteren Schritten ließ sich daraus das Steroidhormon (17) gewinnen. Auch bei anderen Steroidsynthesen hat sich diese biomimetische Synthesestrategie bereits hervorragend bewährt.

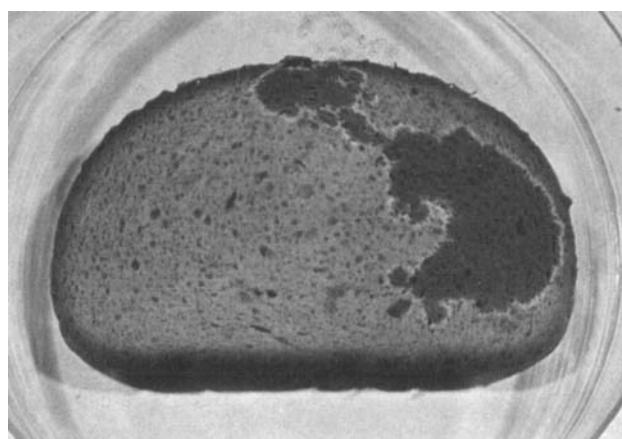
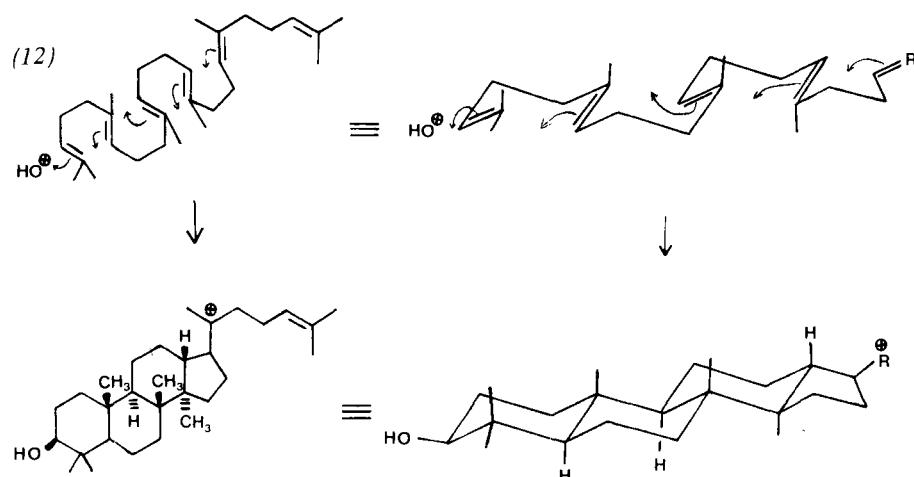
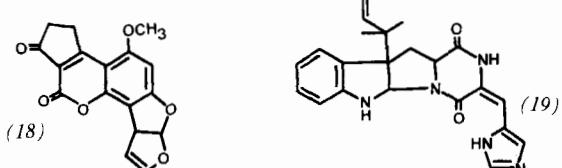


Abb. 6. Reinkultur von *Penicillium islandicum* auf Brot (aus [36]).

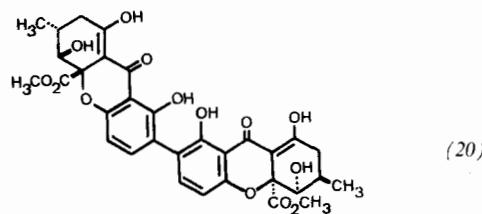
Emodin (13), ein ebenso wie Squalen (12) aus Essigsäure aufgebauter Schlüsselbaustein, ist an der Biosynthese einer Gruppe von Giften aus Schimmelpilzen beteiligt. Viele Schimmelpilze, die auf Nahrungsmitteln vorkommen, enthalten giftige Stoffe, deren Gefährlichkeit zum Teil durch Anreicherung im Organismus und schlechende Wirkung erhöht ist^[33]. Abbildung 6 zeigt die Reinkultur eines solchen Schimmelpilzes auf Brot. Beispiele für Pilztoxine aus Nahrungsmittel-Schimmelpilzen sind das stark wirksame Aflatoxin B₁ (18) aus *Aspergillus flavus*^[34] und das schwach wirksame Roquefortin (19) aus *Penicillium roqueforti*^[35].

Auch unser Arbeitskreis hat sich mit einer solchen Gruppe von Pilztoxinen, den Ergochromen, intensiv befaßt. Die Ergochrome^[37] werden von Schimmelpilzen gebildet, die vornehmlich auf Roggen, Mais und Reis vorkommen. Auf Roggen bilden sie die als Mutterkorn bekannten Sklerotien. Wie die

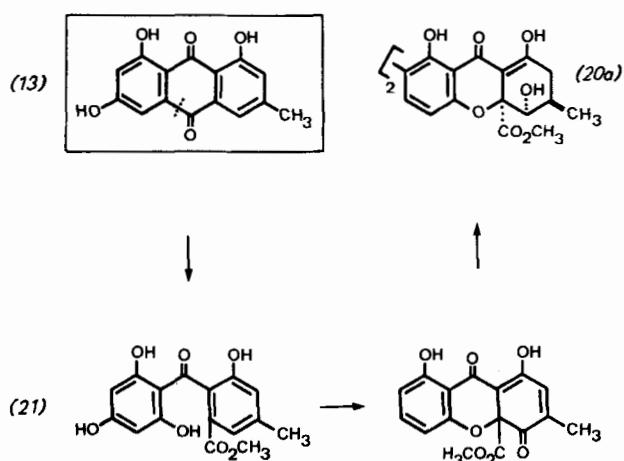


Struktur des wichtigsten Ergochroms, der Secalonsäure A (20), zeigt, handelt es sich um dimere Xanthon-Derivate^[38, 39].

Insgesamt sind bisher 13 Ergochrome aus Schimmelpilzen und Flechten isoliert worden^[38, 40–45].

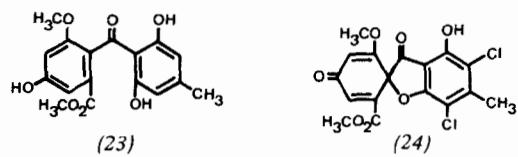
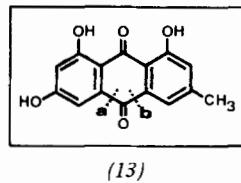
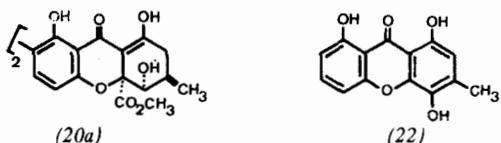


Diese Ergochrome ließen ein neuartiges Biosyntheseprinzip vermuten, bei dem Emodin (13) der Schlüsselbaustein ist. In wenigen Schritten könnte eine Molekülhälfte der Ergochrome dadurch entstehen, daß Emodin zunächst unter Eintritt von Sauerstoff zum Benzophenon (21) gespalten wird. Cyclisierung in Verbindung mit reduktiven Umwandlungen ergäbe dann das in den Ergochromen vorliegende Xanthon-Derivat (20a). Wir haben diese Hypothese an Emodin-Derivaten un-



tersucht, die mit C- und H-Isotopen markiert waren. Tatsächlich wurden die markierten Anthrachinone nach Verfütterung an Schimmelpilze über eine Benzophenon-Zwischenstufe [vgl. (21)] mit hohen Ausbeuten in Ergochrome umgewandelt^[46–48]. Dies war der erste Nachweis der oxidativen Ringöffnung eines Anthrachinons bei der Biosynthese^[49]. Später wurde gefunden, daß weitere Naturstoffe durch Spaltung der Bindungen a oder b aus Emodin (13) entstehen, das sich hierdurch als besonders vielseitiger Schlüsselbaustein erweist^[46–52]. Daß das Benzophenon Sulochrin (23) ein Seco-anthrachinon^[46] ist, wurde von Gatenbeck et al.^[50] nachgewiesen. Wir konnten mit isotopenmarkierten Vorstufen weiterhin zeigen, daß auch das Antibioticum Geodin (24)^[51] sowie das Ravenelin (22)^[52] den Seco-anthrachinonen zuzurechnen

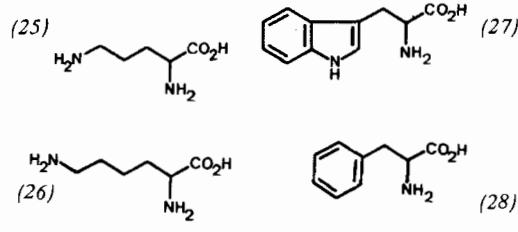
sind. In biomimetischen Synthesen ließ sich Emodin (13) in (21) und Produkte vom Typ (20a) umwandeln^[53, 54]. Die Formeln zeigen erneut, wie ganz verschiedenenartige Struk-



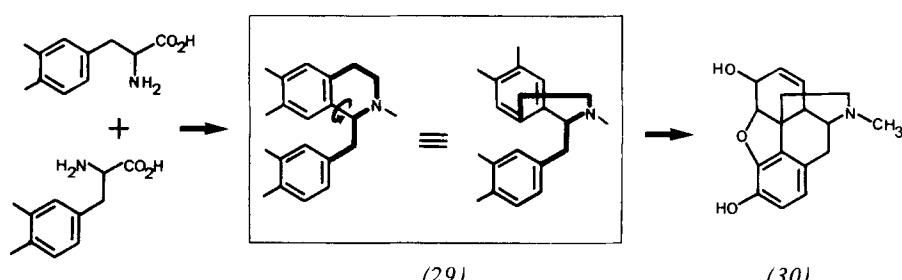
turen durch die Herkunft aus dem gleichen Schlüsselbaustein der Biosynthese in einen Zusammenhang gebracht werden.

6. Schlüsselbausteine der Alkaloid-Biosynthese

Alkaloide sind, wie der Name sagt, Naturstoffe mit basischen Eigenschaften. Sie werden überwiegend von Pflanzen gebildet und zeichnen sich durch spezifische pharmakologische Wirkungen auf das Nervensystem von Mensch und Tier aus. Seit ältesten Zeiten machen Menschen hiervon Gebrauch. Man kennt etwa 5000 Alkaloide. In Anbetracht ihrer vielfältigen Strukturen ist es erstaunlich, daß sie fast alle aus nur vier Aminosäuren oder deren Derivaten hervorgehen^[55]. Es sind dies Ornithin (25), Lysin (26), Tryptophan (27) und Phenylalanin (28).



Als Beispiel sei der Verlauf der Morphin-Biosynthese erläutert. Zwei Phenylalanin-Derivate bilden unter Abspaltung von Kohlendioxid und Ammoniak ein Benzyl-tetrahydroisochinolin (29) als Schlüsselbaustein^[55, 56], der zu besonders vielfältigen Umwandlungen befähigt ist [vgl. Reticulin (14)]. Das dreidimensionale Ringsystem des Morphins (30) entsteht nach 180°-Drehung um die bezeichnete Bindung und anschließende Ringverknüpfung.



Aus dem eingeraumten Schlüsselbaustein (29) gehen außerdem weitere Grundgerüste hervor, von denen sich insgesamt etwa 2000 Alkaloide ableiten (Abb. 7).

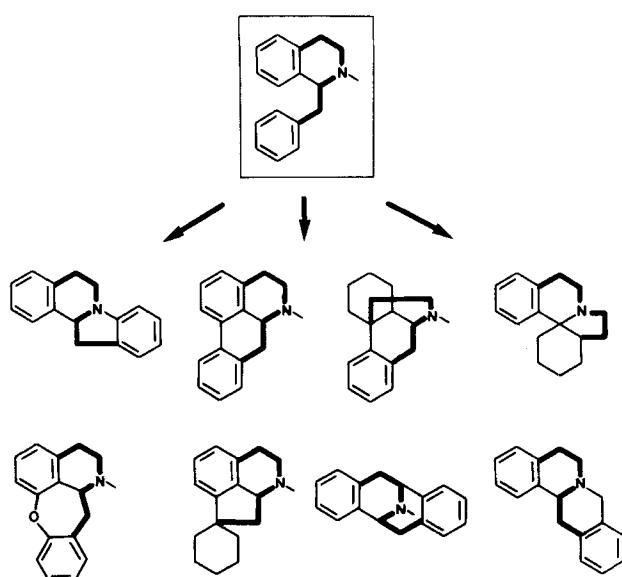
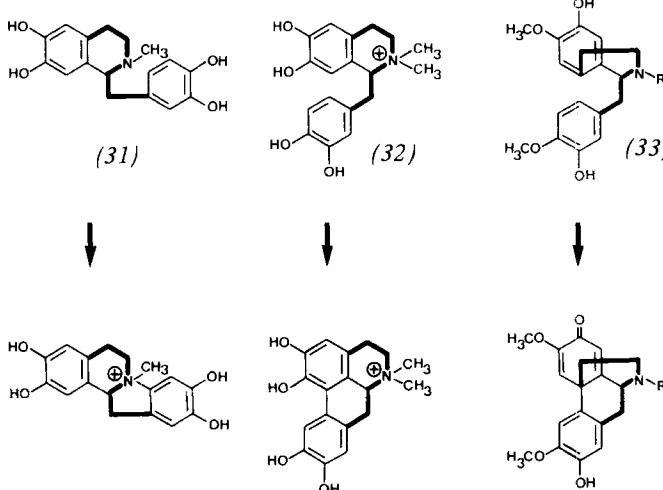


Abb. 7. Acht Alkaloid-Grundgerüste, die sich von Derivaten des Benzyl-tetrahydroisochinolins (eingerahmt) als Biosynthese-Schlüsselbausteine ableiten. Es handelt sich um Alkaloide des folgenden Typs (obere Reihe): Cryptaustolin, Aporphin, Morphin, Erythrinan; (untere Reihe): Cularin, Proaporphin, Pavin, Protoberberin (jeweils von links nach rechts).

Dieses Biosyntheseschema beeindruckt durch seine Ökonomie und entspricht dem Idealbild der technischen Herstellung einer Palette chemischer Produkte. Seit 40 Jahren haben sich



daher zahlreiche Arbeitskreise bemüht, dieses Schema im Laboratorium zu verwirklichen. Die ersten Versuche unternahmen unabhängig voneinander *Schöpf*^[57] und *Robinson*^[58]. In der Hoffnung, ein Aporphin oder Morphinan zu erhalten, oxidierten sie das Benzyl-tetrahydrossochinolin (31).

Mit 70 % Ausbeute gelang ein Ringschluß, jedoch zu einem Cryptostaustolin-Derivat. Später fanden wir, daß sich durch Quaternisierung am Stickstoff [(31) → (32)] der oxidative Ringschluß mit 62 % Ausbeute zum gesuchten Aporphin lenken läßt^[59]. Dies war die erste biomimetische Synthese des Aporphin-Grundgerüstes, von dem sich zahlreiche Alkaloide mit vielseitigen pharmakologischen Wirkungen ableiten.

Mühsamer war der Weg zu einer biomimetischen Synthese des Morphinan-Grundgerüstes. Zuerst gelang Barton^[60] der Nachweis, daß dieser Ringschluß durch oxidative Kondensation des Schlüsselbausteins (33) möglich ist. Mit einem zweiphasigen Oxidationssystem ließ sich die Ausbeute auf 4%^[61] und durch Verwendung von Vanadiumoxidtrichlorid als Oxidationsmittel auf 40%^[62] steigern, womit diese Reaktion für Synthesezwecke brauchbar wurde. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß das in der Medizin unentbehrliche Morphin immer noch aus Mohnpflanzen gewonnen wird. Ein Mißbrauch läßt sich dabei nicht ausschließen. Es ist daher dringlich, daß ein Weg gefunden wird, um Morphin unter kontrollierbaren Bedingungen in chemischen Fabriken zu produzieren.

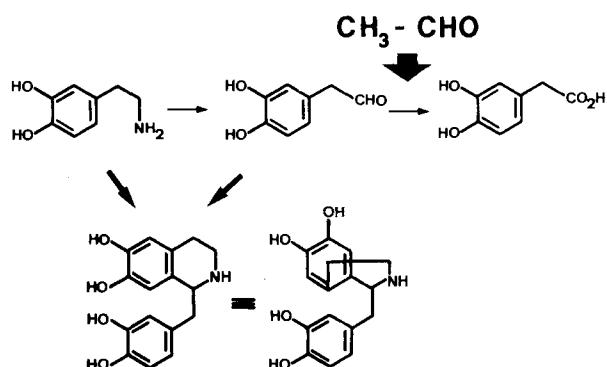


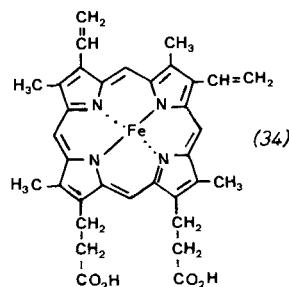
Abb. 8. Opiatbildung bei chronischem Alkoholismus.

Der Befund, daß Alkaloide vom Typ des Aporphins und Morphins verhältnismäßig leicht aus dem Schlüsselbaustein gebildet werden, gibt Anlaß zu der Frage, ob diese Synthese auch ungewollt in Organismen ablaufen kann. Nach neuen Erkenntnissen ist das tatsächlich der Fall, und zwar beim chronischen Alkoholismus. Erste Meldungen über einen Zusammenhang zwischen Alkohol- und Opiumsucht liegen schon einige Jahre zurück^[63]. Inzwischen steht fest, daß die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes bei Alkoholismus und Opiatsucht

chemische Ursachen hat^[64–66] (Abb. 8). Der aufgenommene Alkohol wird in der Leber zu Acetaldehyd dehydriert. Dieser blockiert dann je nach Menge mehr oder weniger stark den normalen Abbau des Phenylalanins im Organismus. Hierdurch entstehen in erhöhter Konzentration ein Phenylethylamin und ein Phenylacetalddehyd, die spontan zum Schlüsselbaustein der Aporphin- und Morphin-Biosynthese [siehe (29)] kondensieren. Die Bildung des Schlüsselbausteins und davon abgeleiteter Alkaloide wurde in Tierversuchen eindeutig nachgewiesen. Diese Erkenntnisse sind außerordentlich wichtig für die präventive, psychologische und medikamentöse Therapie des chronischen Alkoholismus^[66].

7. Schlüsselbausteine der Porphyrin-Biosynthese

Eine besonders eindrucksvolle Rolle spielen Schlüsselbausteine bei der Biosynthese des Blutfarbstoffs Häm und verwandter Verbindungen. Das Grundgerüst des Häms wird als Porphyrin bezeichnet. Die Porphyrine gehören zu den interessantesten Systemen, die die Natur hervorgebracht hat. So gab es Porphyrine schon vor 2.5 Milliarden Jahren auf der



Erdoberfläche^[67], und bei fast allen Organismen katalysieren sie lebenswichtige Stoffwechselvorgänge. Wichtigstes Porphyrin aus der Sicht des Menschen ist das Häm (34)^[68]. Es ist Bestandteil des Proteids Hämoglobin, das den Transport des Sauerstoffs von der Lunge in die Körperzellen besorgt. Kleine Abweichungen bei der Häm-Biosynthese verursachen tödliche Blutkrankheiten^[19, 70].

Der Blutfarbstoff Häm und verwandte Naturstoffe gehen aus zwei sehr einfachen Bausteinen hervor: Glycin und Bernsteinsäure. Die ersten Erkenntnisse über die Biosynthese des Häms sind den Pionierarbeiten von Shemin^[69] zu verdanken. Diese begannen vor 30 Jahren mit einem nach damaligem Wissen gewagten Experiment. Shemin synthetisierte 66 g Glycin, das mit ¹⁵N markiert war, und nahm es ein. Anschließend wies er nach, daß der Glycin-Stickstoff direkt in das Häm seines Blutes eingebaut worden war. Weitere Biosynthesever suche – mit Entenblut – ergaben, daß das Häm aus je acht Molekülen Glycin und Bernsteinsäure entsteht (Abb. 9).

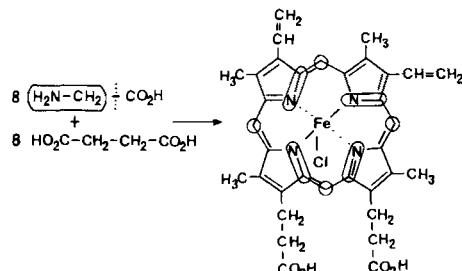
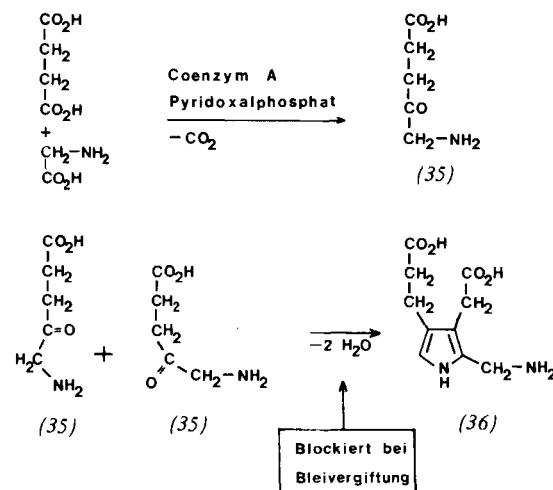
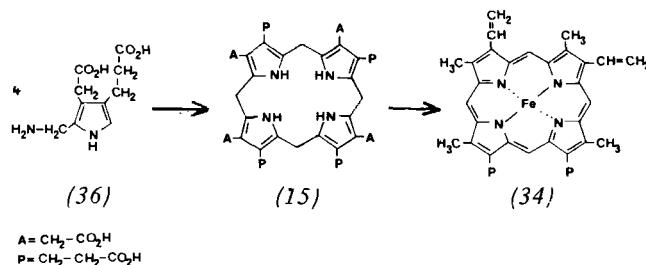


Abb. 9. Biosynthese des Häms aus Glycin und Bernsteinsäure [69]. Die eingerahmten Atome stammen aus Glycin, die übrigen aus Bernsteinsäure.

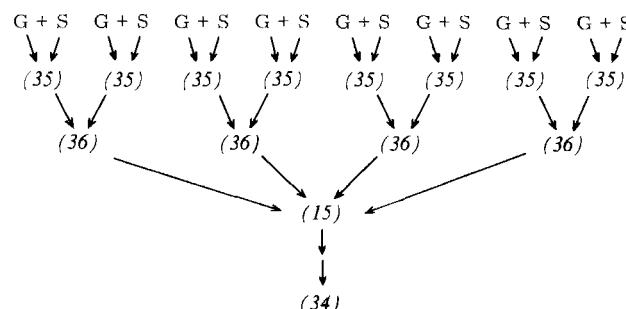
Bernsteinsäure und Glycin kondensieren zunächst unter Decarboxylierung zu 5-Aminolävulinsäure (35). Zwei Moleküle 5-Aminolävulinsäure ergeben dann das Pyrrol-Derivat Porphobilinogen (36). Dieser Reaktionsschritt ist z. B. bei Bleivergiftung gehemmt^[70]; die Konzentration der dann im Urin nachweisbaren 5-Aminolävulinsäure ist sogar ein direktes Maß für den Grad der Bleivergiftung. Auf diese Weise wird weniger roter Blutfarbstoff gebildet. Die Folge davon sind Sauerstoffmangelschäden, die sich zuerst im Gehirn auswirken^[71]. Vier Moleküle des sehr reaktionsfreudigen Porphobilogens (36) sollen dann zu Porphyrinen kondensieren.



Für den Verlauf dieser Kondensation waren bis vor wenigen Jahren viele Möglichkeiten denkbar^[72]. Durch Totalsynthese eines radioaktiv markierten Uroporphyrinogens III (15)^[73] und dessen Umwandlung in Häm durch die Enzyme des Entenbluts konnten wir vor einigen Jahren erstmals zeigen, daß Uroporphyrinogen III die direkte Biosynthese-Vorstufe des Blut-



farbstoffs Häm (34) ist^[30]. Im Anschluß daran fanden Scott et al.^[31], daß auch das Ringsystem des Vitamins B₁₂ aus Uroporphyrinogen III hervorgeht. Für Chlorophyll ist eine ähnliche Bildungsweise wahrscheinlich. Uroporphyrinogen III (15) dürfte somit ein biogenetischer Schlüsselbaustein sein, der für



alle Organismen zentrale Bedeutung besitzt. Seine Bildungsweise aus dem Monopyrrol Porphobilinogen (36) wird derzeit von mehreren Arbeitskreisen intensiv untersucht^[74-77].

Die wesentlichen Abschnitte der Häm-Biosynthese lassen sich in einem vereinfachten Schema darstellen, das von je acht Molekülen Glycin und Bernsteinsäure („G + S“) ausgeht. Diese kondensieren paarweise zu Aminolävulinsäure (35), von der dann wieder je zwei Moleküle den Monopyrrol-Baustein Porphobilinogen (36) liefern. Von dort führt der Weg zum Uroporphyrinogen III (15) und zum Häm (34). Dieses Biosynthese-Schema repräsentiert das Ideal einer rationellen Naturstoff-Synthese. Das so wichtige Prinzip der „konvergierenden“ Syntheseführung, bei dem durch möglichst geringe Zahl linear aufeinanderfolgender Synthesestufen eine hohe Gesamtausbeute erzielt wird (Abb. 10), ist hier optimal verwirklicht.

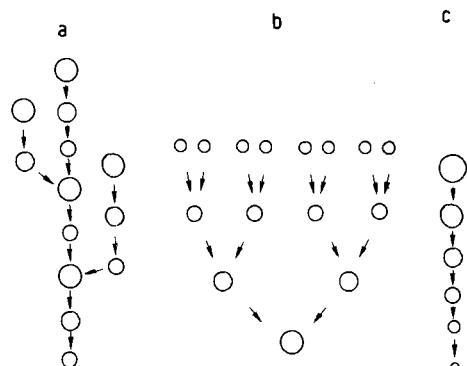
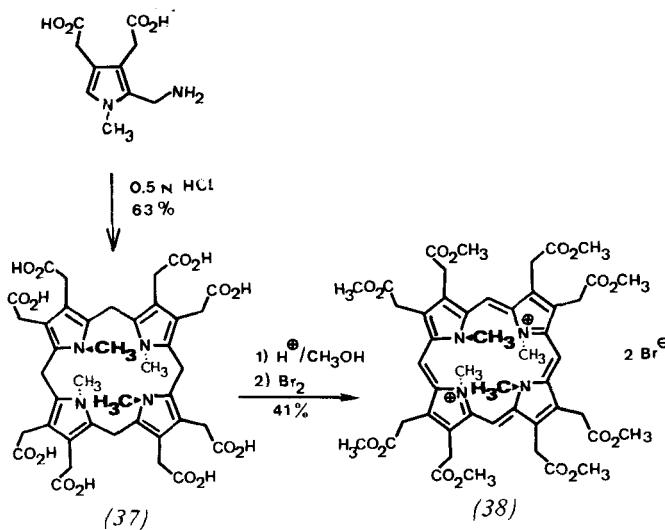


Abb. 10. Synthese-Strategie für vielstufige Synthesen: a) verzweigt, b) konvergierend, c) linear (aus [89]).

Wie bei Alkaloiden und Steroiden^[78] gibt es auch bei den Porphyrinen schon biomimetische Synthesen, die sich durch Einfachheit und gute Ausbeuten auszeichnen. So lässt sich Porphobilinogen (36) in verdünnter Säure mit hoher Ausbeute in Porphyrine umwandeln^[79]. Dabei entsteht überwiegend Uroporphyrinogen III (15), der Schlüsselbaustein der Häm-Biosynthese^[80]. Allerdings enthält das Reaktionsprodukt in kleinerer Menge noch drei Isomere dieses Schlüsselbausteins. Überraschend ist die hohe Spezifität der Reaktion. Es entstehen z. B. keine offenkettigen Kondensationsprodukte oder Ringsysteme mit mehr als vier Pyrroleinheiten^[81]. Anhand dieser sehr leistungsfähigen biomimetischen Porphyrinsynthesen konnten einfache Synthesen für bekannte biologisch aktive,



sowie für neuartige Porphyrine entwickelt werden^[81-83]. Als Beispiele seien das hoch gespannte, nicht planare, farblose *N,N,N,N-Tetramethylporphyrinogen* (37) und sein Dehydrierungsprodukt, das grüne *N,N,N,N-Tetramethylporphyrin* (38) genannt^[82,84], deren Synthese seit 40 Jahren versucht worden war.

8. Schlußbetrachtung

Besonderes Interesse verdient abschließend die Frage, weshalb die Naturstoff-Biosynthese über verhältnismäßig wenige Schlüsselbausteine und bei allen Organismen im wesentlichen gleichartig verläuft. Ein Grund mag darin gesehen werden, daß es rationell ist, wenn eine große Palette von Naturstoffen über möglichst wenige, vielseitig verwendbare Zwischenprodukte gebildet wird. Organismen, deren Stoffwechsel sich nicht nach diesem Prinzip entwickelte, waren unterlegen und verschwanden während der Evolution. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ergibt sich daraus, daß die meisten der Schlüsselbausteine der Naturstoff-Biosynthese schon vor mehr als drei Milliarden Jahren auf der Erdoberfläche vorhanden waren.

Bei Experimenten zur Simulation der „Urdatmosphäre“^[85,86] (Wasser, Methan, Wasserstoff, Ammoniak) bildete sich unter der Einwirkung von Strahlungsenergie eine „Ursuppe“. Diese „Ursuppe“ enthielt praktisch alle Stoffe (Aminosäuren, Fettsäuren, Zucker, Purinbasen, Porphyrine etc.), welche für den Grundstoffwechsel der Organismen, wie wir sie heute kennen, erforderlich sind. Die Bildung all dieser Verbindungen ist nach modernen mechanistischen Vorstellungen leicht zu erklären (siehe z. B. Abb. 11, 12^[86-88]).

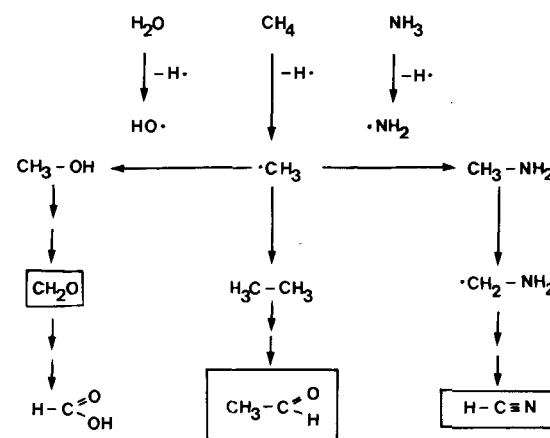


Abb. 11. Präbiotische Grundreaktionen.

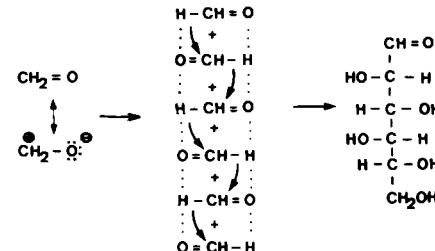


Abb. 12. Bildung von Hexosen aus Formaldehyd im Simulationsversuch.

Das Ziel dieses Aufsatzes war es zu zeigen, was Schlüsselbausteine der Naturstoff-Biosynthese sind und was sie für Chemie und Medizin bedeuten. Die Erforschung der Schlüsselbau-

steine in der Naturstoffchemie führte zu einer Fülle interessanter, vielseitig anwendbarer Erkenntnisse. Möglicherweise handelt es sich bei vielen – auch komplexen – Naturstoffen um Verbindungen, die während der Evolution wegen ihrer besonders einfachen Bildungsweise ausgelesen wurden. Verständnis und Nachahmung dieser Bildungsweise könnten in der Zukunft einfache Totalsynthesen nützlicher, biologisch aktiver Naturstoffe ermöglichen.

Mein besonderer Dank gilt den Mitauteuren der zitierten eigenen Arbeiten, deren Enthusiasmus für thematisch und methodisch weitgespannte Probleme die Erforschung der beschriebenen Zusammenhänge ermöglichte. Für großzügige Förderung danke ich außerdem der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Landesamt für Forschung in Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie.

Eingegangen am 23. November 1978 [A 262]

- [1] Im Handbuch von Karrer et al. [2] sind bis 1961 4423 Pflanzenstoffe außer Alkaloiden registriert, davon 1754 für die Zeit von 1956–1961 (Ergänzungsband). In diesem Bereich dürften somit alle fünf Jahre ca. 1800, d. h. für 1961–1978 ca. 6000, Stoffe hinzukommen, was eine Gesamtzahl von 10000 ergibt. Die Anzahl der bisher bekannten Alkaloide sowie der Tierinhaltsstoffe wird auf je etwa 5000 geschätzt. Die Gesamtzahl der Naturstoffe beträgt demnach ca. 20000.
- [2] W. Karrer, E. Cherbuliez, C. H. Eugster: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exclusive Alkaloide). Hauptwerk und Ergänzungsband I. Birkhäuser, Basel 1958 und 1977.
- [3] R. Robinson: The Structural Relations of Natural Products. Clarendon Press, Oxford 1955.
- [4] D. H. R. Barton, T. Cohen in: Festschrift für Arthur Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 122.
- [5] D. Ranganathan, S. Ranganathan: Art in Biosynthesis, the Synthetic Chemist's Challenge. Vol. I. Academic Press, New York 1976.
- [6] A. J. Birch in: Further Perspectives in Organic Chemistry. Elsevier, Amsterdam 1978, S. 5.
- [7] B. Franck, Naturwissenschaften 47, 169 (1960).
- [8] P. Bernfeld: Biogenesis of Natural Compounds. Pergamon, Oxford 1967.
- [9] W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 1976; P. K. Bondy, L. E. Rosenberg: Diseases of Metabolism. Saunders, Philadelphia 1974.
- [10] E. E. van Tamelen, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 19, 242 (1961).
- [11] B. Franck, G. Blaschke, G. Schlinghoff, Angew. Chem. 75, 957 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 192 (1964).
- [12] M. Calvin, Angew. Chem. 74, 165 (1962); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 65 (1962).
- [13] D. Kleiner, Angew. Chem. 87, 97 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 80 (1975).
- [14] F. Wöhler, Poggendorffs Ann. 12, 253 (1828).
- [15] E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. G. Nicolaou, L. S. Melvin, D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. Am. Chem. Soc. 100, 4620 (1978).
- [16] R. B. Woodward in: Perspectives in Organic Chemistry. Interscience, New York 1956, S. 160.
- [17] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, J. Am. Chem. Soc. 73, 4057 (1951); 74, 4223 (1952).
- [18] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 (1960).
- [19] O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerasi, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc. 75, 1280 (1953).
- [20] R. Willstätter, Justus Liebigs Ann. Chem. 326, 23 (1903).
- [21] R. Robinson, J. Chem. Soc. 111, 762 (1917); C. Schöpf, Justus Liebigs Ann. Chem. 518, 1 (1935).
- [22] E. Buncel, C. C. Lee: Carbon-13 in Organic Chemistry; Isotopes in Organic Chemistry. Vol. 3. Elsevier, Amsterdam 1977; H. Simon: Messung von radioaktiven und stabilen Isotopen; Anwendung von radioaktiven und stabilen Isotopen in der Organischen Chemie und Biochemie. Band II. Springer, Berlin 1974.
- [23] F. Lynen, U. Henning, Angew. Chem. 72, 826 (1960).
- [24] H. R. V. Arnstein, M. E. Clubb, Biochem. J. 65, 618 (1957).
- [25] J. Bordner, W. E. Thiessen, H. A. Bates, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 97, 6008 (1975).
- [26] N. M. Packer: Biosynthesis of Acetate-derived Compounds. Wiley, London 1973, S. 143.
- [27] R. B. Clayton, Q. Rev. Chem. Soc. 19, 168 (1965).
- [28] R. H. Thomson: Naturally Occurring Quinones. Academic Press, London 1971.
- [29] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, A. R. Battersby, T. A. Dobson, H. Ramuz, J. Chem. Soc. 1965, 2423.
- [30] B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidtchen, Angew. Chem. 84, 433 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 421 (1972).
- [31] A. I. Scott, N. Georgopapadakou, K. S. Ho, S. Klioze, E. Lee, S. L. Lee, G. H. Temme, C. A. Townsend, I. M. Armitage, J. Am. Chem. Soc. 97, 2548 (1975).
- [32] W. S. Johnson, Angew. Chem. 88, 33 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 9 (1976); W. S. Johnson, T. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett, T. R. Herrin, B. Staskun, D. H. Rich, J. Am. Chem. Soc. 92, 4461 (1970).
- [33] I. F. H. Purchase: Mycotoxins. Elsevier, Amsterdam 1974.
- [34] L. A. Goldblatt: Aflatoxin. Academic Press, New York 1969.
- [35] P. M. Scott, M.-A. Merrien, J. Polonsky, Experientia 32, 140 (1976).
- [36] B. Franck, Abh. Rhein.-Westf. Akad. Wiss. N 219 (1972).
- [37] B. Franck, H. Flasch, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 151 (1973); B. Franck, Angew. Chem. 81, 269 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 251 (1969).
- [38] B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge, F. Hüper, Chem. Ber. 99, 3842 (1966).
- [39] J. W. Hooper, W. Marlow, W. B. Whalley, A. D. Borthwick, R. Bowder, J. Chem. Soc. C 1971, 3580.
- [40] A. Freeburn, Pharm. J. 88, 568 (1912).
- [41] I. Yosioka, T. Nakanishi, S. Izumi, I. Kitagawa, Chem. Pharm. Bull. 16, 2090 (1968).
- [42] P. S. Steyn, Tetrahedron 26, 51 (1970).
- [43] M. Yamazaki, Y. Maebayashi, K. Miyaki, Chem. Pharm. Bull. 19, 199 (1971).
- [44] C. C. Howard, R. A. W. Johnstone, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 2440.
- [45] R. Andersen, G. Büchi, B. Kobbe, A. L. Demain, J. Org. Chem. 42, 352 (1977).
- [46] B. Franck, F. Hüper, D. Gröger, D. Erge, Angew. Chem. 78, 752 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 728 (1966).
- [47] B. Franck, F. Hüper, D. Gröger, D. Erge, Chem. Ber. 101, 1954 (1968).
- [48] D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch, F. Hüper, Chem. Ber. 101, 1970 (1968).
- [49] B. Franck in P. S. Steyn: The Biosynthesis of Mycotoxins. Academic Press, New York, im Druck.
- [50] S. Gatenbeck, L. Malmström, Acta Chem. Scand. 23, 3493 (1969).
- [51] H. Fujimoto, H. Flasch, B. Franck, Chem. Ber. 108, 1224 (1975).
- [52] G. Breipohl, Diplomarbeit, Universität Münster 1978.
- [53] B. Franck, J. Stöckigt, U. Zeidler, G. Frankowiak, Chem. Ber. 106, 1198 (1973).
- [54] B. Franck, B. Berger-Lohr, Angew. Chem. 87, 845 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 818 (1975).
- [55] K. Mothes, H. R. Schütte: Biosynthese der Alkaloide. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969.
- [56] A. R. Battersby, R. Binks, R. J. Francis, D. J. McCaldin, H. Ramuz, J. Chem. Soc. 1964, 3600.
- [57] C. Schöpf, K. Thierfelder, Justus Liebigs Ann. Chem. 497, 22 (1932).
- [58] R. Robinson, S. Sugawara, J. Chem. Soc. 1932, 789.
- [59] B. Franck, G. Schlinghoff, Justus Liebigs Ann. Chem. 659, 123 (1962).
- [60] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, Proc. Chem. Soc. 1963, 203; J. Chem. Soc. 1965, 2423.
- [61] B. Franck, G. Dunkelmann, H. J. Lubs, Angew. Chem. 79, 1066 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 1075 (1967).
- [62] S. M. Kupchan, C.-K. Kim, J. T. Lynn, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 86.
- [63] V. E. Davis, M. J. Walsh, Science 167, 1005 (1970).
- [64] G. Cohen, Biochem. Pharmacol. 25, 1123 (1976).
- [65] K. Bum: Alcohol and Opiates. Academic Press, New York 1977.
- [66] G. Bringmann, Naturwissenschaften, 66, 22 (1979).
- [67] G. W. Hodgson, B. Hitchon, B. Taguchi, B. L. Baker, E. Peake, Geochim. Cosmochim. Acta 32, 737 (1968).
- [68] K. M. Smith: Porphyrins and Metalloporphyrins. Elsevier, Amsterdam 1975.
- [69] D. Shemin, Naturwissenschaften 57, 185 (1970); D. Shemin, D. Rittenberg, J. Biol. Chem. 166, 621 (1946).
- [70] L. Heilmeyer: Die Störungen der Bluthämabsynthese. Thieme, Stuttgart 1964, S. 115.
- [71] Th. Haas, K. H. Schaller, H. Valentin, Dtsch. Ärztebl. 69, 1803 (1972).
- [72] J. Lascelles: Tetracycline Biosynthesis and its Regulation. Benjamin, New York 1964, S. 38.
- [73] B. Franck, D. Gantz, F. Hüper, Angew. Chem. 84, 432 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 420 (1972).
- [74] B. Frydman, R. B. Frydman, Acc. Chem. Res. 8, 201 (1975).
- [75] A. I. Scott, K. S. Ho, M. Kajiwara, T. Takahashi, J. Am. Chem. Soc. 98, 1589 (1976).
- [76] A. R. Battersby, Experientia 34, 1 (1978).
- [77] B. Franck, G. Fels, G. Ufer, Angew. Chem. 89, 677 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 652 (1977).
- [78] L. Velluz, J. Ralls, G. Nominé, Angew. Chem. 77, 185 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 181 (1965).

- [79] G. H. Cookson, C. Rimington, Biochem. J. 57, 476 (1954).
 [80] D. Mauzerall, J. Am. Chem. Soc. 82, 2605 (1960).
 [81] B. Franck, A. Rowold, Ch. Wegner, H.-G. Eckert, Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B 273, 181 (1976).
 [82] B. Franck, Ch. Wegner, Angew. Chem. 87, 419 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 423 (1975); R. Steinkamp, Dissertation, Universität Münster 1978.
 [83] F. Grubenbecher, Dissertation, Universität Münster 1978.
- [84] G. Sawitzki, H.-G. von Schnerring, Angew. Chem. 88, 616 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 552 (1976).
 [85] S. L. Miller, Science 117, 528 (1953).
 [86] K. Dose, H. Rauchfuß, Chemische Evolution und der Ursprung lebender Systeme. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975, S. 87.
 [87] B. Franck, Chem. Ber. 93, 446 (1960).
 [88] E. Pfeil, H. Rückert, Justus Liebigs Ann. Chem. 641, 121 (1961).
 [89] A. A. Akhrem, Y. A. Titov: Total Synthesis of Steroids. Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem 1969, S. 8.

Dreiphasen-Katalyse

Von Steven L. Regen^[*]

Neue synthetische Methoden (27)

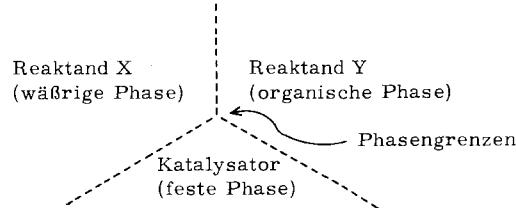
Die vor kurzem eingeführte Dreiphasen-Katalyse (TPC) ist eine spezielle Form der heterogenen Katalyse: Der Katalysator, das Substrat und das Reagens liegen jeweils in gesonderten Phasen vor. Auf dieser Grundlage wurden neue Syntheseverfahren entwickelt, bei denen Reaktionen in wäßrig-organischen Zweiphasensystemen durch feste Katalysatoren in Gang gebracht werden. Obwohl die TPC erst am Anfang ihrer Entwicklung steht, lässt sich schon heute eine große Anwendungsbreite abschätzen. Vom mechanistischen Verständnis der sehr komplexen katalytischen Systeme ist man aber noch weit entfernt; um die Beziehungen zwischen TPC, Phasentransfer-Katalyse, micellarer Katalyse und Grenzflächenkatalyse zu klären, sind eingehende Untersuchungen erforderlich.

1. Einleitung

Eine immer wiederkehrende wichtige Aufgabe für den synthetisch arbeitenden Chemiker ist die wirkungsvolle Durchführung einer Reaktion zwischen einem wasserlöslichen Reagens und einem wasserunlöslichen Substrat. Versucht man in einem wäßrig-organischen Gemisch zu arbeiten, so beobachtet man gewöhnlich nur geringe Reaktionsgeschwindigkeiten, da die Konzentration mindestens des einen Stoffes in der Gegenphase (oft aber beider Stoffe jeweils in der anderen Phase) sehr niedrig ist. Gelegentlich kann die Reaktionsgeschwindigkeit durch intensives Rühren erhöht werden; durch den vergrößerten Oberflächenkontakt zwischen den Schichten steigt der Anteil der Reaktion an der Grenzfläche^[1]. Alternativ kann man die Reaktionsgeschwindigkeit durch ein Cosolvans steigern, das das System partiell oder vollständig homogenisiert und dadurch die wirksame Konzentration der Reaktanden erhöht. Allerdings ist das organische Substrat in Gegenwart dieses dritten Lösungsmittels nicht nur für das Reagens, sondern auch für das Wasser leichter zugänglich, und ein konkurrierender hydrolytischer Reaktionsweg könnte eventuell zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Zudem sind die Aufarbeitung und die Isolierung des Endprodukts durch das Cosolvans erschwert. Schließlich muß erwähnt werden, daß sich lösliche Ammonium- und Phosphoniumsalze^[2], Kronenether^[3], Cryptanden^[4] und oberflächenaktive Stoffe^[5] als äußerst nützliche Katalysatoren für Reaktionen in wäßrig-organischen Zweiphasensystemen erwiesen haben. Das Interesse an solchen Phasentransfer-Katalyse-Techniken und ähnlichen katalytischen Zweiphasenprozessen nimmt weiter zu^[6]; da dieses Thema aber vor kurzem in mehreren Übersichten behandelt worden ist, wird es hier nicht diskutiert^[7].

2. Das Konzept der Dreiphasen-Katalyse (TPC)

Nach unserer Ansicht sollte eine Technik, die unlösliche Katalysatoren zur Beschleunigung von Reaktionen in wäßrig-organischen Zweiphasensystemen verwendet, nicht nur eine interessante Möglichkeit sein, sondern auch eine Basis für synthetische Methoden bilden, die mit den etablierten Methoden konkurrieren oder diese sogar übertreffen (Schema 1).



Schema 1. Dreiphasen-Katalyse.

Die sofort erkennbaren Vorteile dieser Verfahrensweise sind 1. vereinfachte Aufarbeitung und 2. leichte und quantitative Rückgewinnung des Katalysators. Aus industrieller Sicht erscheint die TPC von vornherein sehr attraktiv, da niedrige Energie- und Investitionskosten zu erwarten sind. Weiterhin böte sich die Technik für kontinuierliche Verfahren an.

3. Entwicklung der Dreiphasen-Katalysatoren

Vernetzte Polystyrolharze und Silicagel sind häufig verwendet worden, um synthetisch wichtige Katalysatoren oder Reagenzien durch chemische Bindung an diese festen Träger unlöslich zu machen^[8]. Auch alle bisher eingeführten Dreiphasen-Katalysatoren basieren auf diesen beiden Materialien. Für die folgende Diskussion haben wir die Dreiphasen-Katalysatoren nach ihren aktiven Gruppen in drei Kategorien unterteilt: 1. Ionenaustauschende Gruppen, 2. Kronenether und Cryptanden, 3. Cosolventien.

[*] Prof. Dr. S. L. Regen
Department of Chemistry, Marquette University
Milwaukee, Wisconsin 53233 (USA)