

- [135] O. Soreide, L. Segadahl, A. Trippstad, H. Engedal, *Scand. J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 16 (1982) 71.
- [136] A. Szczeklik, R. Nizankowski, S. Skawinski, J. Szczeklik, P. Glusko, R. J. Gryglewski, *Lancet I* (1979) 1111.
- [137] A. Szczeklik, R. Gryglewski in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 159–167.
- [138] J. J. F. Belch, A. McKay, B. McArdle, P. Lieberman, J. G. Pollock, G. D. O. Lowe, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Lancet I* (1983) 315.
- [139] H. Zygulska-Mach, E. Kostka-Trabka, A. Niton, R. J. Gryglewski, *Lancet II* (1980) 1075.
- [140] P. M. Dowd, M. F. R. Martin, E. D. Cooke, S. A. Bowcock, R. Jones, P. A. Dieppe, J. D. T. Kirby, *Br. J. Dermatol.* 106 (1982) 81.
- [141] J. J. F. Belch, P. Newman, J. K. Drury, H. Capell, P. Lieberman, W. B. James, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Thromb. Haemostasis* 45 (1981) 255.
- [142] J. J. F. Belch, P. Newman, J. K. Drury, F. McKenzie, H. Capell, P. Lieberman, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Lancet I* (1983) 313.
- [143] R. J. Gryglewski, S. Nowak, E. Kostka-Trabka, K. Bieron, A. Dembinska-Kiec, B. Blaszczyk, J. Kusmiderski, E. Markowska, S. Szmatoła, *Pharmacol. Res. Commun.* 14 (1982) 879.
- [144] W. D. Watkins, M. B. Peterson, R. K. Crone, D. C. Shannon, L. Levine, *Lancet I* (1980) 1083.
- [145] L. J. Rubin, B. M. Groves, J. T. Reeves, M. Frosolono, F. Handel, A. E. Cato, *Circulation* 66 (1982) 334.
- [146] J. Szczeklik, A. Szczeklik, R. Nizankowski, *Lancet II* (1980) 1076.
- [147] J. E. Lock, P. M. Olley, F. Cocceani, P. R. Swyer, R. D. Rowe, *Lancet I* (1979) 1343.
- [148] J. Fidler, M. J. Bennett, M. de Swiet, C. Ellis, P. J. Lewis, *Lancet II* (1980) 31.
- [149] Y. Yui, H. Nakajima, C. Kawai, T. Murakami, *Am. J. Cardiol.* 50 (1982) 320.
- [150] G. Bergman, R. Daly, L. Atkinson, M. Rothman, P. J. Richardson, G. Jackson, D. E. Jewitt, *Lancet I* (1981) 569.
- [151] R. J. C. Hall, H. A. Dewar, *Lancet I* (1981) 949.
- [152] S. Chierchia, C. Patrono, F. Crea, G. Ciabattini, R. de Caterina, G. A. Cinotti, A. Distanti, A. Maseri, *Circulation* 65 (1982) 470.
- [153] C. N. Hensby, P. J. Lewis, P. Hilgard, G. J. Mufti, J. Hows, J. Webster, *Lancet II* (1979) 748.
- [154] G. T. Budd, R. M. Bukowski, F. V. Lucas, A. E. Cato, D. M. Cocchetto, *Lancet II* (1980) 915.
- [155] G. A. FitzGerald, L. J. Roberts II, D. Maas, A. R. Brash, J. A. Oates in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 81.
- [156] A. R. Mundy, M. Bewick, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 19 (1980) 595.
- [157] C. Leithner, H. Sinzinger, M. Schwarz, *Prostaglandins* 22 (1981) 783.
- [158] J. Fidler, C. Ellis, M. J. Bennett, M. de Swiet, P. J. Lewis in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 141–143.
- [159] J. Webster, L. K. Borysiewicz, A. J. Rees, P. J. Lewis in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 77–80.
- [160] B. J. R. Whittle, G. L. Kauffman, S. Moncada, *Nature London* 292 (1981) 472.
- [161] K. V. Honn, B. Ciccone, A. Skoff, *Science* 212 (1981) 1270.
- [162] T. Utsunomiya, M. M. Krausz, C. R. Valeri, D. Shepro, H. B. Hechtman, *Surgery* 88 (1980) 25.
- [163] J. R. Vane in R. Porter, J. Birch: *Identification of Asthma*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1971, S. 121–131.
- [164] S. Moncada, E. A. Higgs, J. R. Vane, *Lancet I* (1977) 18.

## ZUSCHRIFTEN

Autoren, die einen Beitrag in der Rubrik „Zuschriften“ veröffentlichen wollen, werden gebeten, sich bei der Abfassung ihres Manuskriptes an die Richtlinien zu halten, die am Anfang eines jeden Heftes nach dem Inhaltsverzeichnis wiedergegeben sind.

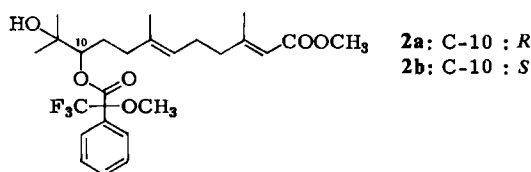
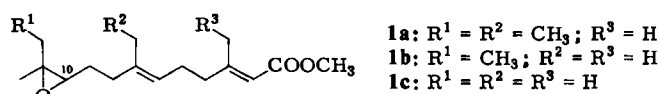
### Umkehr der Enantioselektivität bei der enzymatischen Hydrolyse von Juvenilhormon als Ergebnis einer Proteinfractionierung\*\*

Von Martin G. Peter\*, Hans-Peter Stupp und Klaus-Ulrich Lentjes

Professor Peter Karlson zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Juvenilhormone 1a–c werden im Blut von Insekten enzymatisch zu den biologisch inaktiven Säuren hydrolysiert. Bei der Hydrolyse von racemischem 1c im Blut der Wanderheuschrecke *Locusta migratoria* wird ein Umsatz von 40–60% erreicht<sup>[1]</sup>. Das unumgesetzte Edukt enthält einen Überschuß an natürlich konfiguriertem (10*R*)-1c (e.e. 47.2%). Wir konnten zeigen, daß das in der Hämolymphe

vorhandene Hormon-Bindungsprotein bevorzugt mit (10*R*)-1c assoziiert. Die Konfiguration wurde mit etablierten Methoden<sup>[2]</sup> unter Verwendung von racemischem [10-<sup>3</sup>H] 1c an den diastereomeren Derivaten 2 bestimmt, die sich durch HPLC an Silicagel trennen ließen.



Es ist uns nun gelungen, nach Versetzen der Hämolymphe der Wanderheuschrecke mit 2-Mercaptoethanol vom Hormon-Bindungsprotein eine Esterase abzutrennen, die die Hydrolyse von 1c katalysiert (HPLC an einer 0.7 × 60 cm TSK-G-3000-SW-Gel-Permeations-Säule, Elution mit 0.1 M Kaliumphosphatpuffer pH 6.8; 0.2 mL/min). Überraschenderweise setzt die gereinigte Esterase bevorzugt (10*R*)-1c um: Das nach partieller Hydrolyse von racemischem 1c zurückgewonnene Hormon 1c enthält einen Überschuß an (10*S*)-1c (e.e. 34.4%). Demnach hat die Esterase eine chirale Bindungsstelle, an der sie die Konfiguration des vom Reaktionszentrum weit entfernten Oxirans erkennt. Aus der höheren Affinität des Enzyms für das natürliche Enantiomer resultiert dessen be-

[\*] Priv.-Doz. Dr. M. G. Peter, H.-P. Stupp, K.-U. Lentjes  
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
 Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

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

vorzuzugter Abbau. In Gegenwart des ebenfalls enantioselektiven Hormon-Bindungsproteins wird die Geschwindigkeit der Hydrolyse des natürlichen Enantiomers stark herabgesetzt, und das Enzym hydrolysiert bevorzugt das ungebundene, einen Überschuß an (10*S*)-1c enthaltende Hormon. Der Chiralitätssinn (*R* oder *S*) der enzymatischen Umsetzung wird also im Falle von racemischem 1c durch die Gegenwart des Hormon-Bindungsproteins umgekehrt. Dieses Ergebnis verdeutlicht, daß die mit einem gereinigten Enzym beobachtete Enantioselektivität nicht notwendigerweise mit derjenigen der Reaktion in vivo übereinstimmen muß.

Das höhere Homologe (10*R*,11*S*)-1a wurde in der Wanderheuschrecke bisher nicht nachgewiesen. Das Hormon-Bindungsprotein diskriminiert nicht zwischen den Enantiomeren von 1a<sup>[1]</sup>. Bei der enzymatischen Partialhydrolyse von racemischem 1a entweder in Gegenwart des Hormon-Bindungsproteins oder mit der gereinigten Esterase überwiegt im zurückgewonnenen Edukt stets (10*S*,11*R*)-1a (e.e. ≤ 70%). Demnach bewirkt das Hormon-Bindungsprotein keine Änderung des Chiralitätssinnes bei der enantioselektiven enzymatischen Hydrolyse von racemischem 1a.

Die im Blut der Wanderheuschrecke nachgewiesene Esterase ist das erste Beispiel für ein an der Inaktivierung von Juvenilhormon beteiligtes enantioselektives Enzym. Bisher fanden wir beim Kartoffelkäfer *Leptinotarsa decemlineata*<sup>[2b]</sup> und bei der Tabakmotte *Manduca sexta*<sup>[3]</sup> nur nicht-enantioselektive Esterasen. Alle bisher untersuchten Insektenpezies haben enantioselektive Hormon-Bindungsproteine, deren Substratspezifität mit dem natürlichen Vorkommen der Homologen 1a-c korrelierbar ist<sup>[1,2b,3,4]</sup>. Die Untersuchung der Substratspezifität von Esterasen und Hormon-Bindungsproteinen liefert möglicherweise einen Hinweis zum Verständnis der beträchtlichen Speziesunterschiede, die bei der Prüfung von Juvenilhormon-Analoga als potentielle Insektizide beobachtet wurden<sup>[5]</sup>.

Eingegangen am 10. Mai,  
ergänzt am 22. Juli 1983 [Z 385]

- [1] M. G. Peter, S. Gunawan, G. Gellissen, H. Emmerich, *Z. Naturforsch.* C34 (1979) 588.  
[2] a) M. G. Peter, P. D. Shirk, K. H. Dahm, H. Röller, *Z. Naturforsch.* C36 (1981) 579; b) C. A. D. de Kort, M. G. Peter, A. B. Koopmanschap, *Insect Biochem.* 13 (1983), im Druck.  
[3] M. G. Peter in F. Sehnal, A. Zabza, J. J. Menn, B. Cymborowski: *Regulation of Insect Development and Behaviour*, Politechnika Wroclawska Poland, Wroclaw 1981, S. 237.  
[4] D. A. Schooley, B. J. Bergot, W. Goodman, L. I. Gilbert, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 81 (1978) 743.  
[5] J. J. Menn, M. Beroza: *Insect Juvenile Hormones*, Academic Press, New York 1972.

## Herstellung von 2-(1-Hydroxyalkyl)acrylsäureestern; einfache dreistufige Synthese von Mikanecinsäure\*\*

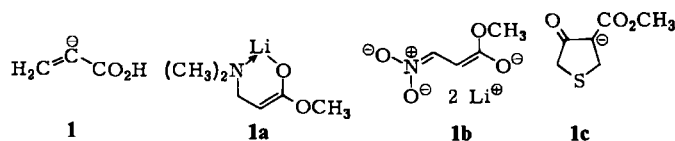
Von H. M. R. Hoffmann\* und Jürgen Rabe

Zu den α-Acrylat-Synthonen 1, die in den beiden letzten Jahren entwickelt worden sind, zählen die Lithiumsalze 1a<sup>[1a]</sup> und 1b<sup>[1b]</sup> sowie das heterocyclische Anion 1c<sup>[1c]</sup>,

[\*] Prof. Dr. H. M. R. Hoffmann, Dr. J. Rabe  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover 1

[\*\*] DABCO-katalysierte Kupplungen von Aldehyden mit aktivierten Doppelbindungen, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG, Ludwigshafen, unterstützt. Wir danken W. Hasel und W. Poly für experimentelle Mitarbeit.

zahlreiche ältere Synthone haben *Helquist et al.*<sup>[1a]</sup> zusammengestellt. Für die Synthese spezieller funktionalisierter



Acrylsäureester sind aber viele dieser Synthone ungeeignet. Wir fanden nun, daß Acrylsäureester 3 leicht an der α-Position mit einer Vielfalt von Aldehyden 2 gekuppelt werden können, auch mit empfindlichen und funktionalisierten, und zwar in Gegenwart von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO)<sup>[2]</sup> als Katalysator bei Raumtemperatur<sup>[3]</sup> (Tabelle 1).

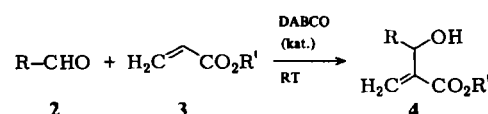


Tabelle 1. DABCO-katalysierte Kupplung funktionalisierter Aldehyde 2a-k mit Acrylsäureestern 3 zu 2-(1-Hydroxyalkyl)acrylsäureestern 4a-k [a].

	R	R'	t [b]	Ausb. [%]
a	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> Bu	7 d	89
b		Me	7 d	87
c		Me	7 d	95
d		Me	7 d	87
e		Me	7 d	89
f	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Me	7 d	≈ 60 [c]
g	CCl <sub>3</sub>	Me	20 h	> 55
h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	6 d	39
i	2-Furyl	Me	18 h	63
j	3-Pyridyl	Me	4 h	> 82
k	H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )	Me	20 d	33

[a] Alle Produkte wurden spektroskopisch identifiziert. Charakteristisch für 4 sind zwei angenäherte, gut aufgelöste Singulets zwischen δ = 5.8 und 6.2 für die beiden olefinischen Protonen (in 3: kompliziertes ABX-System, siehe auch [5]). Ausbeuten sind außer für 4c nicht optimiert, 4g, h, j, k wurden durch Abziehen von Lösungsmittel und restlichem Ausgangsmaterial (Ölpumpe) gereinigt (4h, j sind kristallin); 4i wurde chromatographisch gereinigt. [b] Stehenlassen bei Raumtemperatur, bis kein Aldehyd 2 mehr nachweisbar ist. [c] Ausbeute durch teilweise Quaternisierung von DABCO herabgesetzt.

Für weniger reaktive Aldehyde wie Benzaldehyd 2h oder Methacrolein 2k ist das Verfahren ebenfalls geeignet. Bemerkenswerterweise reagieren Furfural 2i und Nicotin-

