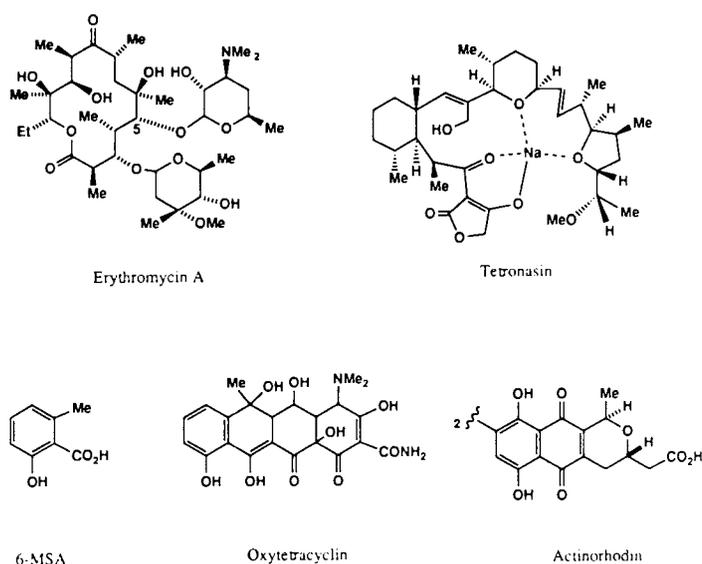


Biosynthese von Erythromycin

Von James Staunton*

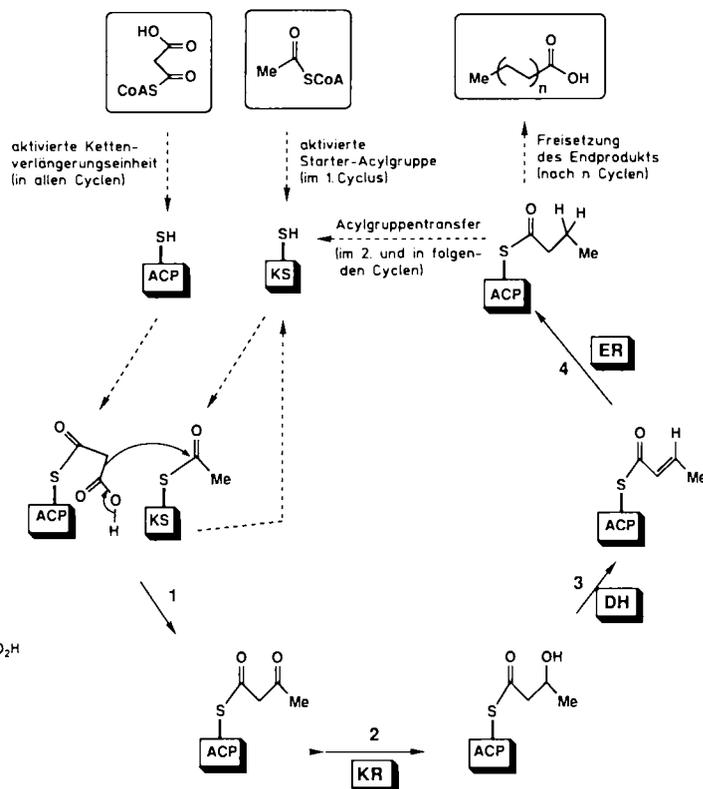
Die Polyketide sind eine Gruppe von Naturstoffen sehr unterschiedlicher Strukturen, die zumindest bei oberflächlicher Betrachtung keine auffallenden Gemeinsamkeiten haben. Typische Beispiele für einige Hauptklassen sind in Schema 1 wiedergegeben. Viele dieser Verbindungen sind von großem kommerziellem Interesse; z.B. werden Erythromycin, Tetronasin und Oxytetracyclin als Antibiotica in der Human- und Tiermedizin eingesetzt. Einem weiteren Polyketid-Metaboliten, FK 506, gilt derzeit große Aufmerksamkeit, da er als Immunsuppressivum nach Organtransplantationen wirken kann [**].



Schema 1. Typische Polyketid-Metabolite. 6-MSA = 6-Methylsalicylsäure.

Es wird angenommen, daß die Polyketide trotz ihrer verschiedenen Strukturen hinsichtlich der Biosynthese verwandt sind, zumindest was die Anfangsschritte der Synthese betrifft, in denen das Gerüst der Verbindungen aufgebaut wird. Dieser Aufbau soll durch eine Variante des normalen Fettsäure-Biosynthesecyclus erfolgen. In diesem Cyclus wird die Fettsäurekette durch wiederholte Addition von zwei Methylengruppen verlängert^[1]. Schema 2 zeigt eine typische Reaktionssequenz, deren erster Schritt die Kondensation von Acetat und Malonat ist, die unter CO₂-Abspaltung zu Acetylacetat führt. Die Schritte 2, 3 und 4 wandeln, einer nicht ungewöhnlichen Strategie folgend, die Ketocarbonyl in eine Methylengruppe um. Der so entstandene verlängerte Acylrest geht dann erneut in den Cyclus ein, bis die endgültige

ge Kettenlänge erreicht ist. Die wachsende Kette ist in allen Phasen bis zur Freisetzung des Endprodukts über eine Thioesterbindung an eine Protein-Thiolgruppe gebunden. Das Enzymsystem für diese Synthese ist die Fettsäure-Synthase (fatty acid synthase, FAS).

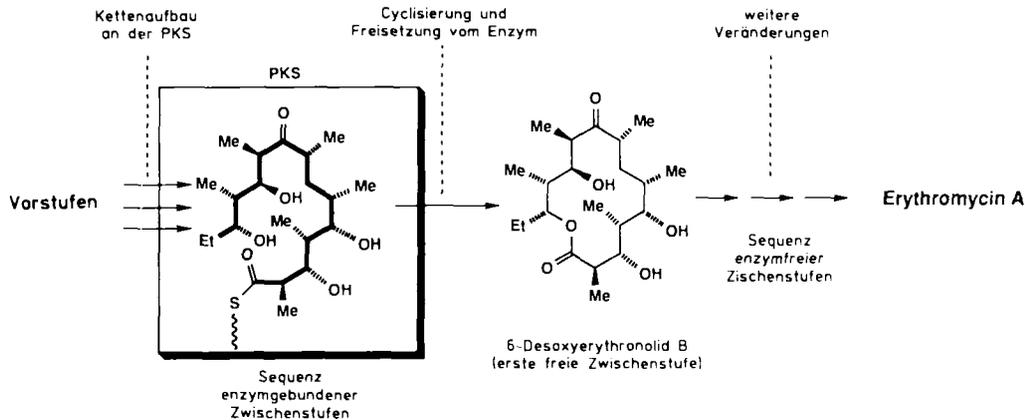


Schema 2. Reaktionen und Enzyme der Fettsäure-Biosynthese. KS = Ketoacyl-Synthase, KR = Keto-Reduktase, DH = Dehydratase, ER = Enoyl-Reduktase, ACP = Acyl-Carrier-Protein, CoA = Coenzym A.

Bei flüchtiger Betrachtung erscheint es unwahrscheinlich, daß die Polyketide von Schema 1 mit den einfachen Fettsäuren verwandt sind, aber es gibt genügend Belege für diesen Vorschlag. Untersuchungen mit Mutanten führten zu wichtigen, wenn auch indirekten Hinweisen. Fehlt der Mutante eines der Enzyme für die Biosynthese herzustellen, so reichert sich die vorhergehende Zwischenstufe in ausreichenden Mengen an, so daß sie isoliert und identifiziert werden kann. Solche Experimente mit der Erythromycin-bildenden Spezies *Saccharopolyspora erythraea* (früher *Streptomyces erythraea*) führten zur Identifizierung von mehreren im Spätstadium der Biosynthese entstehenden Zwischenstufen^[2]. Diesen Verbindungen fehlen zwar einige Merkmale von Erythromycin A, immerhin wurde dabei aber das makrocyclische Lacton 6-Desoxyerythronolid B gefunden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Biosynthese von Erythromycin in zwei Phasen verläuft, die, wie in Schema 3

[*] Dr. J. Staunton
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)

[**] Siehe hierzu Highlight in Heft 8:1991: H. Kessler, D. F. Mierke, D. Donald, M. Furber, *Angew. Chem.* 103 (1991) 968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 954.



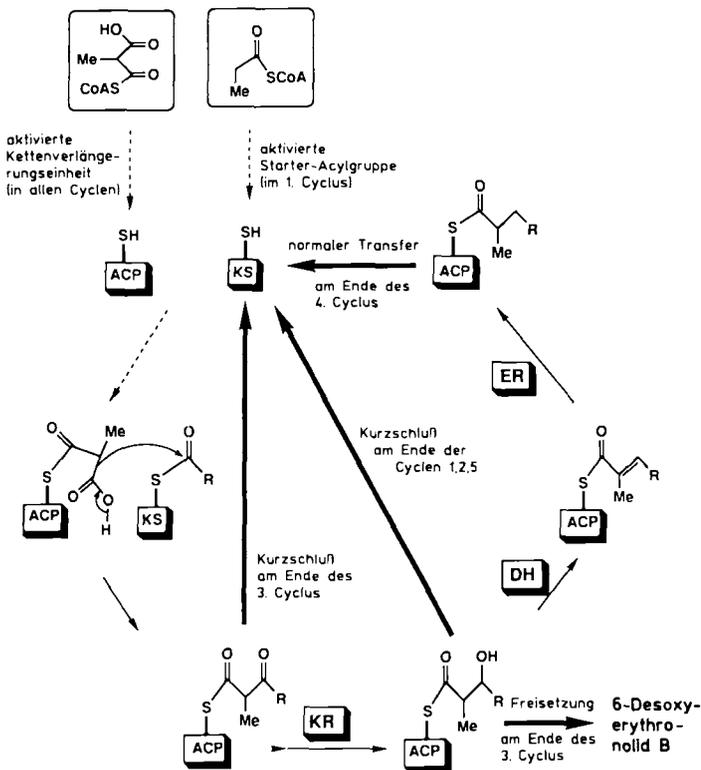
Schema 3. Überblick über den Biosyntheseweg von Erythromycin A.

gezeigt, durch die zentrale erste enzymfreie Zwischenstufe, 6-Desoxyerythronolid B, verknüpft sind. Obwohl diese Befunde nicht klären, wie das Makrolidgerüst aufgebaut wird, stützen sie die Vorstellung, daß die frühen Zwischenstufen enzymgebunden bleiben und sich daher nicht in für den Nachweis ausreichenden Mengen anreichern können. In Analogie zum FAS-System sind die am Kettenaufbau der Polyketid-Biosynthese beteiligten Enzyme zusammen als Polyketid-Synthase (PKS) bekannt.

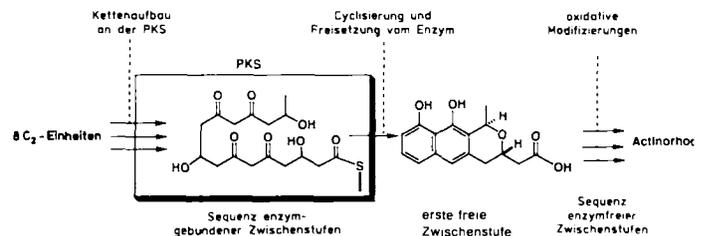
Die Struktur der vorgeschlagenen letzten an PKS gebundenen Zwischenstufe ist in Schema 3 fett hervorgehoben, um zu unterstreichen, daß diese eine Kohlenstoffkette mit endständiger Carboxygruppe enthält und damit Ähnlichkeit mit einfachen Fettsäuren besteht. Größere strukturelle Komplexität erhält die Antibioticum-Vorstufe durch Methylgruppen und Sauerstoff-Substituenten. Es ist seit langem bekannt, daß diese beiden Strukturmerkmale leicht durch eine

Variation im Fettsäure-Biosynthesecyclus eingeführt werden können. Die Verwendung von Propionat anstelle von Acetat als Kettenstarter und von Methylmalonat anstelle von Malonat für die kettenverlängernden Schritte in Schema 2 führt zu Methylverzweigungen. Hydroxy- oder Ketogruppen könnten erhalten werden, wenn einige oder alle Schritte ausgelassen werden, die normalerweise jede neue Keto- in eine Methylengruppe umwandeln. Im Falle von 6-Desoxyerythronolid B würde die PKS-katalysierte Reaktionssequenz in Schema 4 durchlaufen. Die fetten Pfeile deuten an, wo Acylgruppen in mehrere Cyclen übertragen werden müssen, um die geeignete Anzahl Sauerstofffunktionen für die letzte enzymgebundene Zwischenstufe zu erhalten. Anschließende Lactonisierung, möglicherweise durch die Komponente der PKS katalysiert, würde dann zur Freisetzung von 6-Desoxyerythronolid B führen. Dieses Schema wird durch viele klassische Biosyntheseversuche mit einfachen Vorstufen, die mit Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Sauerstoffisotopen markiert sind, gestützt, und neuere Einbauversuche mit größeren Fragmenten, die den enzymgebundenen Zwischenstufen entsprechen, haben weitere Erkenntnisse gebracht^[3].

Angeregt durch Fortschritte der Hopwood-Gruppe in Norwich beim Studium der Genetik der Actinorhodin-Biosynthese konzentrieren sich jetzt viele mit der Polyketid-Biosynthese beschäftigte Arbeitsgruppen auf genetische Untersuchungen mit dem Ziel, die molekulare Grundlage des Kettenaufbaus besser zu verstehen^[4]. Die Struktur von Actinorhodin leitet sich aus C₂-Einheiten über die in Schema 5 gezeigte enzymgebundene Polyketid-Zwischenstufe ab. Da



Schema 4. Vorgeschlagene Wirkungsweise der Erythromycin-PKS.



Schema 5. Vorgeschlagene Biosynthese von Actinorhodin.

die meisten Ketogruppen dieser Kette durch PKS nicht modifiziert wurden, könnten nachfolgende Cyclisierungs- und Dehydratisierungsreaktionen die zweite gezeigte Zwischen-

stufe gebildet haben. Der vorgeschlagene Reaktionsweg führt über weitere Oxidationsschritte unter Beteiligung anderer Enzyme zu Actinorhodin.

Viele Gene, die die an diesem Biosyntheseweg beteiligten Proteine codieren, wurden inzwischen identifiziert. Besonders interessant ist hierbei ein Satz von vier Genen für Proteine, die eine starke Sequenzhomologie zu Proteinkomponenten mehrerer Fettsäure-Synthasen aufweisen. Ein fünftes Gen soll die den Aromatisierungsprozeß steuernde Cyclase codieren. Sehr wahrscheinlich sind diese Proteine die Bestandteile der PKS. Allerdings sind die einzelnen Gene getrennt, so daß die zugehörigen Enzyme bei ihrer Bildung nicht kovalent miteinander verknüpft sind. Die Actinorhodin-PKS gleicht also vermutlich den FAS-Systemen der meisten Bakterien insofern, als sie aus einem Satz dissoziierbarer Enzyme besteht. Mehrere andere PKS-Gencluster, die mit der Bildung aromatischer Polyacetatverbindungen in Streptomyces-Arten in Zusammenhang gebracht werden, zeigen eine ähnliche Anordnung^[4]. Im Gegensatz dazu zeigt die PKS für die Biosynthese von 6-Methylsalicylsäure (6-MSA) einen ähnlichen Satz von Enzymaktivitäten, jedoch liegt nur ein großes multifunktionelles Protein vor^[5]. Die aktive Form der PKS wird durch Aggregation von vier dieser multifunktionellen Proteine gebildet. Diese komplizierte molekulare Architektur, die ihre Analoga beispielsweise in den FAS-Systemen von Hefen, Säugetieren und bestimmten Bakterien hat, führt wahrscheinlich zu einem effizienteren und möglicherweise robusteren Katalysator-Komplex. Bei all diesen Polyacetat-PKS-Systemen gibt es nur jeweils ein Gen für die Codierung einer katalytischen Aktivität im FAS-Cyclus, was bedeutet, daß individuelle aktive Zentren im PKS-Komplex an aufeinanderfolgenden Cyclen der Kettenverlängerung beteiligt sind.

Der Durchbruch bei der Positionsbestimmung der Actinorhodin-PKS-Gene war der Anreiz für die Suche nach PKS-Genen in anderen Organismen. So wurden auf Actinorhodin-Genen basierende Gensonden verwendet, um die PKS-Gene zu mehreren aromatischen Polyacetat-Metaboliten zu lokalisieren^[4]. Ein zweiter Ansatz, der ebenfalls auf der bahnbrechenden Arbeit der Norwich-Gruppe beruht, war bei den Erythromycin-Genen erfolgreich, obwohl sich die Aufgabe als wesentlich umfangreicher erwies, als man anfangs angenommen hatte^[6-7]. Zunächst wurde das Gen für die Erythromycinresistenz in den produzierenden Organismen lokalisiert. Unter der Annahme, daß die Gene für die Biosynthese als Cluster in Nachbarschaft zum Resistenzgen vorliegen – dies ist der Fall bei den Actinorhodin-Genen –, wurde die ihm benachbarte DNA auf der Suche nach Genen für Proteine des FAS-Typs sequenziert. Gestützt wurde diese Annahme durch die Entdeckung einer Gruppe der Abbott-

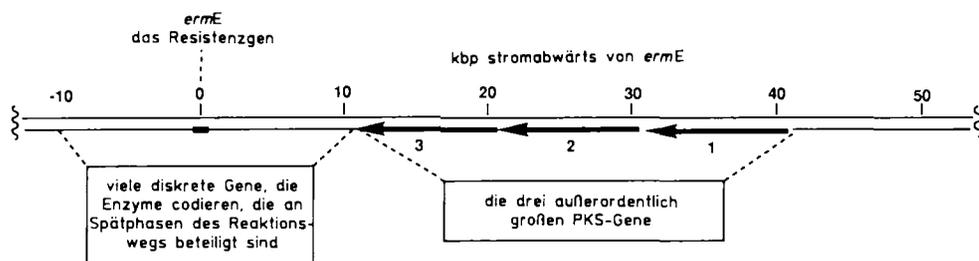
Laboratorien (Chicago), daß die Mutationen, die die Synthese von 6-Desoxyerythronolid B verhindern, alle in der Nähe des Resistenzgens lokalisiert werden konnten.

Schema 6 zeigt die Genstruktur der Enzyme für die Erythromycin-Biosynthese. An beide Seiten des Resistenzgens schließen sich Bereiche mit etwa 10000 DNA-Basenpaaren (10 kbp) an, die Gene enthalten, von denen angenommen wird, daß sie Proteine codieren, die an Spätphasen des Reaktionswegs beteiligt sind, auf dem 6-Desoxyerythronolid B in Erythromycin A umgewandelt wird. In Übereinstimmung damit entstanden durch Deletion einzelner Gene in diesen Regionen mutierte Organismen, aus denen späte Zwischenstufen isoliert werden konnten.

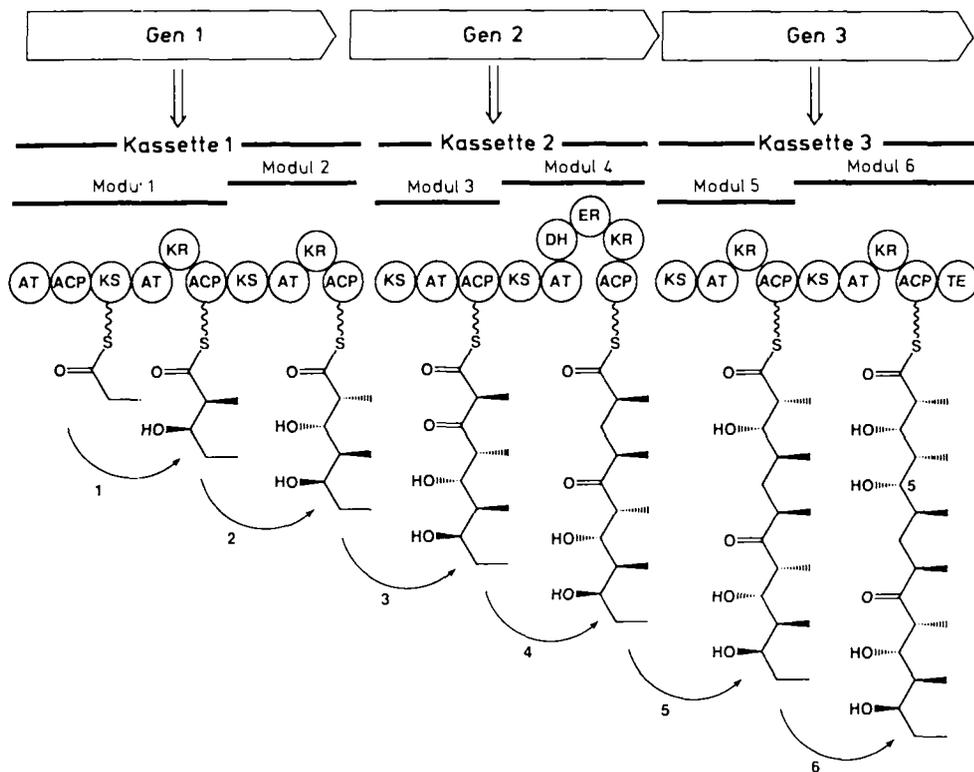
In größerem Abstand vom Resistenzgen deckte die Sequenzierung eine DNA-Region auf, die den bis dahin vergeblich gesuchten PKS-Gencluster enthält (Schema 6). Es zeigte sich, daß die Erythromycin-PKS wesentlich komplizierter ist als diejenige, die an der Biosynthese von Actinorhodin und anderen aromatischen Polyacetatverbindungen beteiligt ist. Den ersten Hinweis auf diese außergewöhnliche Komplexität lieferte die Entdeckung, daß es mehrere verschiedene Gene gibt, die die gleichen Komponenten der PKS codieren (z. B. gibt es mehr als ein Acyl-Carrier-Protein-(ACP)-Gen). Dies läßt darauf schließen, daß unterschiedliche Cyclen der Kettenverlängerung eventuell verschiedene Versionen spezifischer Enzymkomponenten nutzen.

Vielleicht noch überraschender ist die komplexe Organisation der Enzymaktivitäten. Dies zeigte sich erstmals, als eine Gruppe aus Cambridge die vollständige Sequenz eines offenen Leserahmens (ein potentielles Gen) veröffentlichte, der einen Teil der Erythromycin-PKS codiert^[6]. Dieser außerordentlich große offene Leserahmen, der mehr als 10 kbp enthält, codiert ein einziges riesiges Protein mit einem Molekulargewicht von 332472 Da, das einzelne, mit bestimmten FAS-Proteinen sequenzhomologe Segmente enthält. Insgesamt gibt es acht katalytische Aktivitäten, die – zusammen mit einer Thioesterase – zwei verschiedenen für die Kettenverlängerung erforderlichen Enzymsätzen entsprechen.

Die vollständige Sequenz der Erythromycin-PKS-Gene wurde vor kurzem von Katz et al. von den Abbott-Laboratorien veröffentlicht^[7]. Sie besteht aus drei großen offenen Leserahmen, von denen jeder ein großes multifunktionelles Protein codiert, das eine ausreichende Anzahl katalytisch aktiver Zentren hat, um zwei Kettenverlängerungszyklen durchzuführen. Demnach scheint es für jeden von der Erythromycin-PKS katalysierten Schritt ein individuelles Enzym zu geben. Die Aktivitäten sind anscheinend in sechs „Modulen“ angeordnet, die alle aktive Zentren für einen Kondensationsschritt enthalten. In fünf dieser Module sind außerdem aktive Zentren vorhanden, die an der Umwand-



Schema 6. Genkarten für die an der Erythromycin-Biosynthese beteiligten Enzyme.



Schema 7. Die Erythromycin-Polyketid-Synthase (PKS): Primärorganisation der Gene und der entsprechenden Protein-Kassetten. Intermediate der Kettenverlängerung sind exemplarisch angegeben; siehe hierzu aber Text.

lung der Ketocarboxyl- in eine Methylengruppe im Fettsäure-Biosynthesecyclus beteiligt sind. Die Module sind ferner paarweise verknüpft; für diese Paare schlage ich den Ausdruck „Kassette“ vor. Drei dieser Kassetten arbeiten auf nicht genau bekannte Weise zusammen und bilden die erste enzymfreie Zwischenstufe, 6-Desoxyerythronolid B, aus einer Propionat- und sechs Methylmalonat-Einheiten.

Schema 7 zeigt detailliert die Anordnung der PKS-Gene auf dem Genom und der katalytisch aktiven Zentren innerhalb der Primärstruktur der Proteine jeder zugehörigen Kassette. Ein Intermediat (Ligand) ist mit dem jeweiligen Modul verknüpft, um anzudeuten, wie die Module beim Aufbau der Polyketidkette zusammenwirken könnten. Es sollte jedoch betont werden, daß es viele Möglichkeiten gibt, die Kassetten zu falten und damit komplementäre aktive Zentren in verschiedenen Modulen einander anzunähern. Im aktiven Zustand der Kassetten können daher die verschiedenen Enzymaktivitäten, die in einem einzelnen Kettenverlängerungs-cyclus zusammenwirken, von unterschiedlichen Modulen stammen. Die einzelnen aktiven Zentren bestimmter Funktion (z. B. die ACPs) brauchen daher nicht unbedingt – wie in Schema 7 angenommen – in der Reihenfolge ins Spiel kommen, in der sie in der Primärstruktur des Proteins auftauchen. Zur Zeit kann nur einem katalytisch wirksamen Zentrum, dem Keton-Reduktase(KR)-Zentrum im Modul 5, eine spezifische Rolle bei der Entwicklung der Erythromycinkette sicher zugeordnet werden^[7]. Dies wurde durch selektive Unterbrechung der DNA für diese Enzymaktivität erreicht. Die mutierten Organismen bilden anstelle von Erythromycin ein Analogon, das an C-5 des Makrolidringes eine Ketogruppe trägt. Hieraus kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß diese Reduktase im Modul 5 im fünften Cyclus der Kettenverlängerung wirksam wird, aber nicht, daß ihre

nächsten Nachbarn in der Primärstruktur des Proteins auch funktionell ihre Partner sind.

Mit der Größe und Komplexität des PKS-Systems hat man ein neue Dimension der Proteinchemie erschlossen. Multifunktionelle Riesenproteine sind auch bei der nicht-ribosomalen Biosynthese einiger Peptid-Sekundärmetaboliten diskutiert worden; weitere Beispiele dürften auftauchen, wenn Untersuchungen zur Identifizierung von Enzymen, die an anderen sekundären Stoffwechselwegen beteiligt sind, intensiviert werden^[8]. Die Information, die durch Sequenzierung der Gene erhalten wurde, gibt einen faszinierenden Einblick in die Primärstruktur der PKS-Proteine und einige Hinweise darauf, wie sie funktionieren. Es bedarf jedoch noch gewaltiger interdisziplinärer Anstrengungen, um die molekulare Grundlage ihrer Wirkung vollständig aufzuklären, wobei direkte Untersuchungen der Proteine selbst eingeschlossen werden müssen. Über ermutigende Fortschritte bei der Isolierung der PKS-Proteine aus der Erythromycin-PKS wurde kürzlich aus Cambridge berichtet^[9]. Ein Abschnitt des offenen Leserahmens für Kassette 3, das der Thioesterase (TE) und den ACP-Aktivitäten am C-Terminus entspricht, wurde in *Escherichia coli* mit hohen Ausbeuten exprimiert. Das resultierende Protein hatte gemäß Elektrospray-Massenspektrum das erwartete Molekulargewicht (38019 Da) und konnte Phenylmethylsulfonylfluorid, den Standard-Inhibitor der Thioesterase-Aktivität binden. Noch unveröffentlicht ist, daß es vor kurzem gelang, den vollständigen offenen Leserahmen für Kassette 3 in *E. coli* als einzelnes Protein mit einem Molekulargewicht im erforderlichen Bereich (ca. 300 kDa gemäß Elektrophorese) zu exprimieren, wodurch bestätigt wird, daß diese großen Gene entsprechend große Einzelproteine codieren^[10]. Da die PKS-Proteine nun verfügbar werden, ergibt sich die interessante

Perspektive, die Wirksamkeit der wesentlichen aktiven Zentren möglicherweise in vitro nachzuweisen. Die Cambridge-Gruppe war in dieser Hinsicht mit einer FAS-ACP aus Erythromycin-bildenden Organismen bereits erfolgreich und entwickelte damit die für die Untersuchung des PKS-Systems geeignete Methodik^[11].

Welche weiteren Entwicklungen sind in naher Zukunft zu erwarten? Es wird interessant sein festzustellen, ob die Kassetten/Modul-Organisation der Erythromycin-PKS auch bei anderen Makrolid-PKS und eventuell auch bei Ionophor-produzierenden PKS zu finden ist. Die Anordnung der Proteine in Kassetten, die nicht ausschließlich bimodular sein müssen, kann der Schlüssel zur exakten Kontrolle sein, die die Synthese als Ganzes bei ihrer Synthesearbeit ausübt. Damit könnten beispielsweise die schon früher von Celmer et al. gemachten Beobachtungen über Gemeinsamkeiten von Struktur und Stereochemie innerhalb der Makrolidfamilien^[12, 13] sowie neuere verwandte Befunde bei Ionophor-Strukturen^[14] erklärt werden. Vielleicht werden die Bereiche gleicher Struktur in verschiedenen Metaboliten unterschiedlicher Organismen durch nahe verwandte Kassetten, die aus einem gemeinsamen Urprotein stammen, gebildet. Möglicherweise können in Zukunft Organismen konstruiert werden, die neue chimäre Metabolite produzieren, indem Gene, die spezifische Kassetten codieren, von einem Produzenten auf einen anderen übertragen werden.

Wenn substantielle Mengen aktiver PKS-Proteine durch Überexpression gewonnen werden können, wird es möglich sein, den molekularen Mechanismus zu untersuchen, durch den die Kassetten ihre spezifischen Aufgaben wahrnehmen. Die Protein-Protein-Wechselwirkungen, die eine Hauptrolle beim Zusammenwirken von Kassetten spielen dürften, stellen ein faszinierendes Arbeitsgebiet dar. Gleichfalls interessant sind die molekularen Wechselwirkungen zwischen Pro-

teinkomponenten und Substraten, die wahrscheinlich helfen, die Substratspezifität enzymatischer Reaktionen genau zu bestimmen. Von besonderer Bedeutung könnten Fortschritte bei diesen Untersuchungen für synthetisch arbeitende Chemiker sein, die in den letzten beiden Jahrzehnten große Anstrengungen unternommen haben, um neue Verfahren zur Makrolidsynthese zu entwickeln^[15]. Isolierte PKS-Kassetten könnten sich in vitro als „Synthesereagentien“ zur Durchführung von Transformationen an natürlichen Substraten und Substrat-Analoga erweisen. Langfristig ist die in-vitro-Verwendung verschiedener Kassettenkombinationen zur Bildung komplexer chimärer Produkte denkbar, dabei wäre eine bessere Kontrolle möglich als in vivo. Es empfiehlt sich also, für Chemiker und Biologen, die Entwicklungen auf diesem Gebiet genau zu verfolgen.

- [1] S. Numa (Hrsg.): *Fatty Acid Metabolism and its Regulation* (in *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 7) Elsevier, Amsterdam 1984.
- [2] E. T. Seno, C. R. Hutchinson in S. W. Queener, J. E. Day (Hrsg.): *The Bacteria*, Vol. 9, Academic Press, New York, S. 231.
- [3] D. E. Cane, C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1255.
- [4] D. A. Hopwood, D. H. Sherman, *Annu. Rev. Genet.* 24 (1990) 37.
- [5] J. Beck, S. Ripka, A. Siegner, E. Schiltz, E. Schweizer, *Eur. J. Biochem.* 192 (1990) 487.
- [6] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevvitt, P. F. Leadlay, *Nature* 348 (1990) 176.
- [7] S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, J. B. Swanson, L. Katz, *Science* 252 (1991) 675.
- [8] H. Kleinkauf, H. von Doehren, *FEBS Lett.* 268 (1990) 405.
- [9] P. Caffrey, B. Green, L. C. Packman, B. J. Rawlings, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Eur. J. Biochem.* 195 (1991) 823.
- [10] G. A. Roberts, persönliche Mitteilung.
- [11] A. M. Bridges, P. F. Leadlay, W. P. Revill, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 778.
- [12] W. D. Celmer, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 1801.
- [13] D. E. Cane, W. D. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3594.
- [14] D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* 1989, 205.
- [15] Anmerkung der Redaktion: Siehe dazu das Highlight von J. Mulzer im nächsten Heft.

LiClO₄ in Ether – ein ungewöhnliches Lösungsmittel

Von Herbert Waldmann*

Der Verlauf vieler chemischer Reaktionen kann in mannigfaltiger Weise vom Lösungsmittel beeinflusst werden. Dies ist besonders dann der Fall, wenn polarisierte Übergangszustände oder ionische Intermediate durchlaufen werden und wenn das Solvens nucleophil oder elektrophil ist. Als Gegenbeispiel dazu gilt die Diels-Alder-Reaktion, die vom umgebenden organischen Medium weitgehend unbeeinflusst bleibt. Mitte der achtziger Jahre haben jedoch Breslow et al.^[1] und Grieco et al.^[2] gezeigt, daß Diels-Alder-Reaktionen unter milden Bedingungen mit erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit und mit verbesserter *endo-exo*-Selektivität ablaufen, wenn man sie nicht in organischen Solventien, sondern in wäßrigen Lösungen durchführt. Der Effekt wird durch Salze wie LiCl noch verstärkt (Einsalzeffekt), während die Zugabe

von Guanidiniumchlorid sich gegenteilig auswirkt (Ausalzeffekt). Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel für solche Cycloadditionen hatten bereits früher Alder et al.^[3a] und nachfolgend Koch et al.^[3b] beschrieben. Die beschleunigende Wirkung dieses Reaktionsmediums zeigt sich auch bei vielen anderen Reaktionen^[4], z. B. der asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[4b] und der asymmetrischen normalen Diels-Alder-Reaktion^[4c,d], der nucleophilen Addition an Iminium-Ionen^[4e] und Carbonylverbindungen^[4f], der Claisen-Umlagerung^[4g], der Benzoin-Kondensation^[1b] und der Aldol-Reaktion^[4h]. Sie wird darauf zurückgeführt, daß durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Reaktionspartnern (hydrophober Effekt) eine günstige Aggregation erzeugt und so auf die in „Lösungsmittel-Löchern“ eingeschlossenen Reaktanten ein „innerer Druck“ ausgeübt wird, dessen Auswirkungen zumindest bei der Diels-Alder-Reaktion mit denen eines hohen äußeren Druckes vergleichbar sind.

[*] Prof. Dr. H. Waldmann
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, W-5300 Bonn 1