

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 Ionophorproduzierenden 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 Synthase 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. Schultz, *Eur. J. Biochem.* 192 (1990) 487.
- [6] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, 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 Doebern, *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*

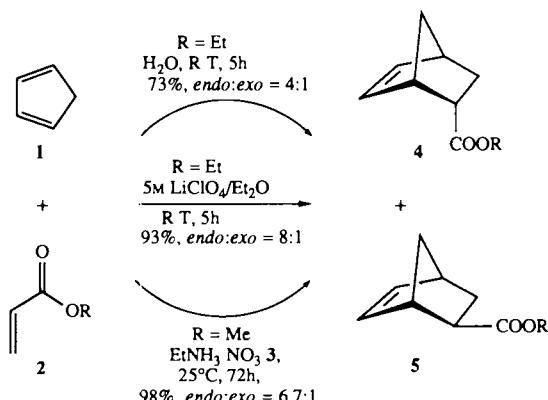
Der Verlauf vieler chemischer Reaktionen kann in manifester Weise vom Lösungsmittel beeinflußt werden. Dies ist besonders dann der Fall, wenn polarisierte Übergangszustände oder ionische Intermediate durchlaufen werden und wenn das Solvens nucleophil oder elektrophil ist. Als Gegenbeispiel dazu gilt die Diels-Alder-Reaktion, die vom umgebenden organischen Medium weitgehend unbeeinflußt bleibt. Mitte der achtziger Jahre haben jedoch Breslow et al.^[11] und Grieco et al.^[12] 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 (Ausosalzeffekt). 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^[14], 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

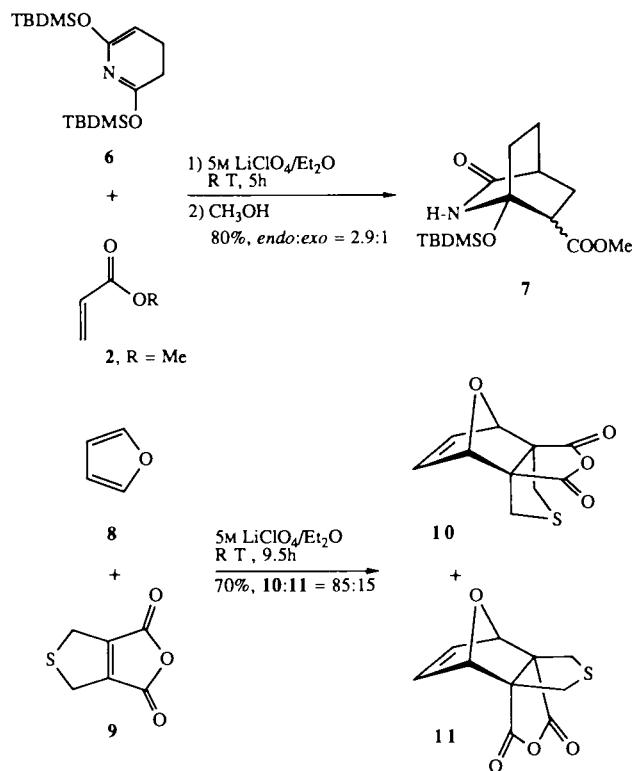
Als Lösungsmittelsystem, das eine vergleichbare, ja sogar noch stärker beschleunigende Wirkung auf Diels-Alder-Reaktionen hat, beschrieben Grieco et al.^[5] im vergangenen Jahr eine 5 M Lösung von LiClO₄ in Diethylether. Bereits 1986 hatten Sauer et al.^[6] zur Bestimmung der Polarität etherischer LiClO₄-Lösungen den sterischen Verlauf von Diels-Alder-Reaktionen in diesen Medien untersucht und sie als polare Solventien für organisch-chemische Reaktionen empfohlen. Grieco et al. demonstrierten nun die erstaunlichen Eigenschaften dieser Lösungen (siehe Schema 1), die



Schema 1.

nach Pocker et al.^[7] als ein Gemisch aus dem Mono- und Diether-Addukt von LiClO₄ angesprochen werden müssen. Die Umsetzung von Cyclopentadien 1 mit Acrylsäureethyl-ester 2 (R = Et) zu den Bicycloheptenen 4 und 5 verläuft in 5 M LiClO₄/Diethylether rascher und mit höherer endo-Selektivität (endo:exo = 8:1) als in Wasser (Schema 1). Von besonderem Vorteil ist die Kompatibilität des LiClO₄/Diethylether-Systems mit hydrolyseempfindlichen Substanzen. So reagiert das Aza-Dien 6 mit Methylacrylat bei Raumtemperatur in Gegenwart des Li-Salzes in 5 h mit 80% Ausbeute zum gewünschten Cycloaddukt 7, während die gleiche Reaktion in Benzol erst nach 72 h bei 60 °C 75% 7 ergibt (Schema 2). Besonders eindrucksvoll ist die Umsetzung von Furan 8, das infolge seiner Aromatizität unter Normalbedingungen mit dem Thiophenderivat 9 nicht reagiert (Schema 2). In LiClO₄/Ether hingegen werden bei Raumtemperatur und unter Atmosphärendruck die Cycloaddukte 10 und 11 nach 9.5 h in 70% Ausbeute im Verhältnis 85:15 gebildet. Diese Werte müssen mit Befunden von Dauben et al.^[8] verglichen werden, die in ihrer Synthese von Cantharidin bei der gleichen Umsetzung in CH₂Cl₂ 6 h und 15 kbar benötigten, um zum gleichen Produktverhältnis zu gelangen. Grieco et al. nehmen für die Erklärung ihrer Ergebnisse an, daß LiClO₄/Ether-Lösungen in Analogie zu Wasser einen inneren Druck erzeugen und die Reaktanten „zusammendrücken“. Die Stabilisierung eines polarisierten Übergangszustandes durch das Salz wird jedoch nicht ausgeschlossen.

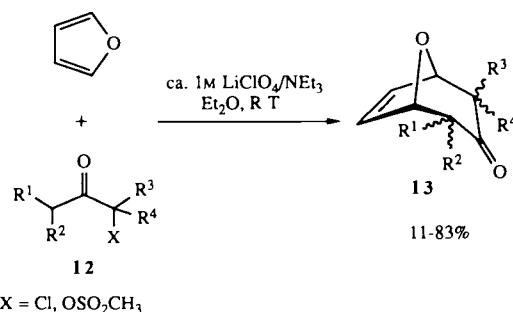
Die letztgenannte Möglichkeit ist nicht unwahrscheinlich, denn einerseits ist die beschleunigende und Selektivitätserhörende Wirkung von Lewis-Säuren auf Diels-Alder-Reaktionen wohlbekannt, so daß den in hohen Konzentration vorliegenden Li⁺-Ionen ein solcher Einfluß durchaus zugeschrieben werden könnte. Andererseits könnten mit etherischen Lösungen von LiClO₄ bereits mehrfach Reaktionen beschleunigt



Schema 2.

werden, die über polarisierte Übergangszustände verlaufen. So fanden schon Winstein et al.^[9], daß die Ionisierung von p-Methoxyneophyltosylat und eines p-Nitrobenzoats in 0.1 M Lösung von LiClO₄ in Ether 10⁵- bzw. 10⁶mal schneller verläuft als in Ether selbst. Pocker et al.^[7] haben die Eigenschaften konzentrierter Lösungen von LiClO₄ in Ether untersucht. Vorstellungen über deren Struktur entwickelt, gezeigt, daß z. B. die Ionisierung von *tert*-Butylchlorid in 5.5 M LiClO₄/Diethylether etwa 10⁶mal schneller eintritt als in Ether, und gefunden, daß die Umlagerung von 1-Phenylallylchlorid zu 3-Phenylallylchlorid in einer 3.39 M Lösung 85 600 mal schneller verläuft als ohne Salzzusatz („elektrostatische Katalyse“).

Schon in den frühen achtziger Jahren haben B. Föhlisch et al.^[10] die vorteilhaften Einflüsse des hier vorgestellten Mediums bei eingehenden Untersuchungen zu [4 + 3]-Cycloadditionen von α -Halogen- oder α -Sulfonyloxy-substituierten Ketonen 12 an 1,3-Diene, insbesondere an Furan, genutzt (Schema 3). Die dabei gebildeten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one 13 sind z. B. als Edukte zur Synthese von Troponen und anderen Naturstoffen von Interesse. Für die Cycloaddi-



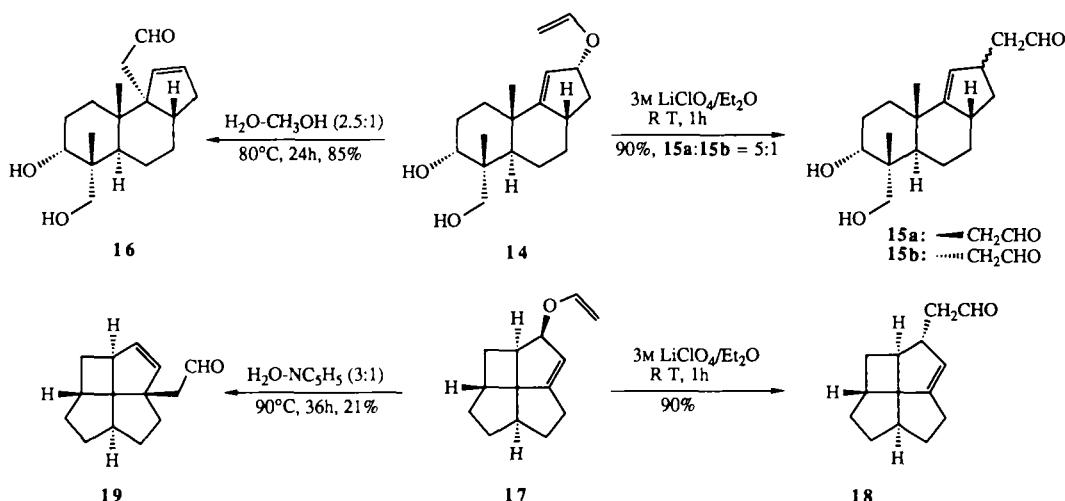
Schema 3.

tionen mit den α -Halogen- oder den α -Mesyloxyketonen 12 genügt Raumtemperatur, und es gelingen inter- und intramolekulare Reaktionen in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten. Eine mögliche Anwendung dieser Synthesemethoden zum Aufbau natürlicher Terpene, z. B. vom Guajanolid-, Azulen- und Hydroazulen-Typ, erscheint vielversprechend.

Die bevorzugte Beschleunigung von ionischen Umsetzungen und Reaktionen mit polarisierten Übergangszuständen durch das System LiClO₄/Diethylether geht auch aus dem überraschenden Befund von Grieco et al.^[11] hervor, daß Allylvinylether in 3 M LiClO₄/Diethylether-Lösungen wider Erwarten keine [3,3]-sigmatrope Umlagerungen eingehen, sondern in [1,3]-sigmatropen Umlagerungen Aldehyde ergeben (Schema 4). So reagiert z. B. 14 unter diesen Bedingun-

Anwendungen gefunden werden. Die Phantasie des Experimentators muß dabei nicht auf die konzentrierten Lösungen von LiClO₄ in Ether beschränkt bleiben, die auch als ein Salz mit wenig Etherzusatz aufgefaßt werden können^[17]. So haben Jaeger et al.^[12] kürzlich berichtet, daß das niedrig schmelzende (Fp ≈ 12 °C) Ethylammoniumnitrat 3 (Schema 1) sich ebenfalls als vorteilhaftes Lösungsmittel anbietet, in dem Diels-Alder-Reaktionen erheblich beschleunigt werden und selektiver ablaufen als in organischen Solventien. Der Effekt ist allerdings weniger ausgeprägt als beim Übergang zu Wasser oder LiClO₄/Ether.

- [1] a) R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1239–1240, zit. Lit.;
b) Übersicht: R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* 24 (1991) 150–164.



Schema 4.

gen in 1 h mit 90 % Ausbeute bei Raumtemperatur zu 15 (in 5 M Salzlösung ist die Umsetzung bereits nach 10 min beendet), und auch das Fenestran 17 wird in hoher Ausbeute zum Aldehyd 18 transformiert. Diese Beobachtungen, insbesondere der sterische Verlauf der Umlagerungen, stehen in scharfem Gegensatz zu den Befunden, daß 14 in Wasser-Methanol (2.5:1) bei 80 °C die erwartete Claisen-Umlagerung zu 16 eingeht und daß sich auch das Fenestran 17 in Wasser-Pyridin (3:1) bei 90 °C zu 19 umlagert. Die [1,3]-sigmatropen Umlagerungen verlaufen in allen Fällen bei Raumtemperatur und machen die Produkte in hohen Ausbeuten unter schonendsten Bedingungen verfügbar. Die Autoren demonstrieren anhand von Kreuzungsexperimenten, daß tatsächlich ionische Intermediate involviert sein müssen, und belegen die Bedeutung der Anwesenheit von Li⁺-Ionen: Eine 1.8 M Tetrabutylammoniumperchlorat-Lösung bringt keinen vorteilhaften Effekt für die Umlagerung.

Das Lösungsmittelsystem LiClO₄/Diethylether hat sich schon jetzt als hervorragendes Medium für die unterschiedlichsten Reaktionen bewährt. Es ist zu erwarten, daß weitere

- [2] P. A. Grieco, P. Galatsis, R. F. Spohn, *Tetrahedron* 42 (1986) 2847–2853, zit. Lit.
[3] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 490 (1931) 243–257; b) H. Koch, J. Kotlan, H. Markert, *Monatsh. Chem.* 96 (1965) 1646–1657.
[4] a) Übersicht: H. U. Reiβig, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) 1169–1171; b) H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 231–238, zit. Lit.; c) H. Waldmann, M. Dräger, *ibid.* 1990, 681–685; d) A. Lubineau, Y. Quenneau, *Tetrahedron* 45 (1989) 6697–6712; e) S. D. Larsen, P. A. Grieco, W. F. Fobare, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3512–3513; f) H. Waldmann, *Synlett* 1990, 627–628, zit. Lit.; g) P. A. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5849–5851; h) A. Lubineau, *ibid.* 51 (1986) 2142–2144.
[5] P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4595–4596.
[6] R. Braun, J. Sauer, *Chem. Ber.* 119 (1986) 1269–1274.
[7] Y. Pocker, D. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2276–2284, 2284–2293, zit. Lit.
[8] W. G. Dauben, C. R. Kessal, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6893–6894.
[9] S. Winstein, S. Smith, D. Darnisch, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 5511–5512.
[10] a) R. Herter, B. Föhlisch, *Synthesis* 1982, 976–979; b) B. Föhlisch, D. Krimmer, E. Gerlach, D. Käshammer, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1585–1593, zit. Lit.
[11] P. A. Grieco, J. D. Clark, C. T. Jagoe, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 5488–5489.
[12] D. A. Jaeger, C. E. Tucker, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1785–1788.