

Einelektronen-Redoxreaktionen von Coenzym-A-Estern in anaeroben Bakterien – ein Vorschlag für einen neuen Mechanismus**

Wolfgang Buckel* und Reinhart Keese

In ihrer grundlegenden Arbeit über die Struktur und Funktion des Acetyl-Coenzym-A (Acetyl-CoA) haben Feodor Lynen et al. schon 1951 erkannt, daß die Thioestergruppe von CoASH-Estern Eigenschaften aufweist, die denen von Aldehyden und Ketonen gleichen^[1]. Diese These wurde 1959 von Sir J. W. Cornforth weiterentwickelt^[2] und später mit ¹³C-NMR-Spektroskopie bestätigt. Das C-Atom der funktionellen Gruppe von Thioestern zeigt eine ähnliche chemische Verschiebung wie das entsprechende von Aldehyden ($\delta \approx 195$), während das C-Atom der Carboxygruppe von gewöhnlichen Sauerstoffestern bei höherem Feld erscheint ($\delta \approx 160$). Das ketonartige Thioester-Kohlenstoffatom wird leicht von nucleophilen Agentien wie Aminen, Alkoholen und Enolaten angegriffen, und es erniedrigt den pK_a -Wert der C-H-Bindung eines benachbarten C-Atoms von ca. 30 (bei Carboxylat-Ionen) auf ca. 21^[3], wodurch die Geschwindigkeit der Deprotonierung erhöht wird. Diese beiden Eigenschaften können viele Acyl-CoA-abhängige Reaktionen in der Biologie erklären. Erstere Eigenschaft zeigt sich bei der Übertragung der Acylgruppen von CoA-Estern auf Wasser, Alkohole, Amine, Carboxylate, Phosphate und Thiole (Thioester-Hydrolasen EC 3.1.2., Acyltransferasen EC 2.3.1. und CoA-Transferasen EC 2.8.3.) sowie auf Hydride, die sich vom reduzierten Nicotinamid-adenin-dinucleotid(phosphat) (NAD(P)H) ableiten (Aldehyd-Dehydrogenasen, CoA-acylierend, EC 1.2.1). Die zweite Eigenschaft, die Enolisierung, wird von Enzymen genutzt, die Claisen-Kondensationen (z. B. Citralsynthasen EC 4.1.3.7 und 4.1.3.28), Thioester-Kondensationen (z. B. Thiolase, Acetyl-CoA-C-Acetyltransferase EC 2.3.1.9) und β -Eliminierungen (z. B. Acyl-CoA-Dehydrogenasen wie EC 1.3.99.2 und 1.3.99.3 und 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydratase wie EC 4.1.2.17) katalysieren.

In jüngster Zeit wurden jedoch mindestens fünf enzymatische Reaktionen entdeckt, auf die die oben erwähnten Verallgemeinerungen nicht zutreffen. Es sind Dehydratisierungen, Oxidationen und Reduktionen, die nur in bestimmten, unter strikt anaeroben Bedingungen wachsenden Bakterien ablaufen: 1) Die reversible *syn*-Dehydratisierung von (*R*)-2-Hydroxyacyl-CoA **1** zu (*E*)-Enoyl-CoA **2** (siehe Abb. 2 und Lit.^[4]). 2) Die reversible Dehydratisierung von 4-Hydroxybutyryl-CoA **3** zu Crotonyl-CoA **4** (siehe Abb. 3)^[5, 6]. 3) Die Oxidation von Phenylacetyl-CoA **5** zu Mandelyl-CoA **6** (siehe Abb. 4)^[7]. 4) Die Reduktion von Benzoyl-CoA **7** zu Cyclohexa-1,5-dien-1-carboxy-CoA **8** (siehe Abb. 5)^[8]. 5) Die Reduktion von 4-Hydroxybenzoyl-CoA **9** zu Benzoyl-CoA **7** (siehe Abb. 6)^[9].

Die Dehydratisierung von (*R*)-2-Hydroxyacyl-CoA **1** zu (*E*)-Enoyl-CoA **2** ist mechanistisch hoch interessant, da das nicht-

aktivierte β -Wasserstoffatom mit einem $pK_a \gg 30$ abgespalten werden muß. Die (*R*)-Lactyl-CoA-Dehydratase aus *Clostridium propionicum* (Abb. 2, R = H, CH₃)^[10–14] sowie die (*R*)-2-Hydroxyglutaryl-CoA-Dehydratases aus *Acidaminococcus fermentans* und *Fusobacterium nucleatum* (R = CH₂COO[–])^[15–20] sind zur Homogenität gereinigt worden. Es handelt sich um extrem sauerstoffempfindliche Enzymsysteme ($t_{1/2}$ an Luft ca. 10 s), die Eisen-Schwertel-Cluster sowie reduziertes Flavimonomonucleotid (FMN) und Riboflavin enthalten. Zur Entfaltung ihrer enzymatischen Aktivität müssen diese Dehydratases mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Titan(III)-Citrat ($E^\circ \approx -600$ mV)^[21], MgCl₂ und katalytischen Mengen an Adenosintriphosphat (ATP) aktiviert werden. Das ATP wird dabei zu Adenosindiphosphat (ADP) und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Um diese ungewöhnlichen Dehydratisierungen zu erklären, wurde ein Mechanismus postuliert, in dem das nichtaktivierte β -Wasserstoffatom – wie in den Acyl-CoA-Dehydrogenasen – als Hydrid durch oxidiertes Flavin abgespalten werden sollte^[4, 14, 19]. In einer S_N2-Reaktion sollte ein Hydrid des reduzierten Flavins die Hydroxygruppe substituieren, wodurch das im zweiten Reaktionsschritt benötigte oxidierte Flavin gebildet würde. Diese Substitution ist durch die benachbarte, elektronenziehende Thioestergruppe begünstigt, ebenso wie die erleichterte nucleophile Substitution des Bromatoms in Phenacylbromid. Zusätzlich könnte die Nucleofugizität der Hydroxygruppe durch eine Koordination an einem Eisen-Schwertel-Cluster erhöht werden. Beim Enzym Aconitase (EC 4.2.1.3) aus dem Citrat-Cyclus wurde von Beinert und Kennedy^[22a] gezeigt, daß man gewisse Eisen-Schwertel-Cluster als biologische Tosylie rungsmittel betrachten kann. Obwohl der Mechanismus plausibel erscheint und den Gehalt an Flavin, Eisen und Schwefel in den Dehydratases erklärt, bleibt die S_N2-Substitution von (*R*)-2-Hydroxyacyl-CoA zu Acyl-CoA durch ein Hydrid doch problematisch. Für diese Reaktionen, die in der Organischen Chemie mit NaBH₄ oder sogar LiAlH₄ durchgeführt werden, wäre NADH ein viel geeigneter Hydriddonor ($E^\circ = -320$ mV) als FMNH[–] ($E^\circ \geq -200$ mV). Außerdem können weder die Lactyl-CoA-Dehydratase noch die 2-Hydroxyglutaryl-CoA-Dehydratases die Oxidation oder Dehydrierung der postulierten Intermediate Propionyl-CoA bzw. Glutaryl-CoA zu den Produkten Acryloyl-CoA bzw. Glutaconyl-CoA mit dem Ferricium-Ion als Acceptor katalysieren^[22b].

In dieser Arbeit wird ein alternativer Mechanismus vorgestellt, in dem α -Hydroxyketone **10** (Abb. 1) als Modellverbindungen für 2-Hydroxyacyl-CoA-Derivate fungieren sollen. Es sind mehrere Beispiele für Reaktionen bekannt, bei denen acetylierte oder tosylierte α -Hydroxyketone durch Einelektronen-Donoren wie Zink in Essigsäure, Chrom(II)-Verbindungen oder Dithionit zu unsubstituierten Ketonen **11** reduziert werden^[23]. Samarium(II)-Ionen können sogar die Hydroxygruppe von gewöhnlichen α -Hydroxyestern reduktiv eliminieren^[24]. Es wird

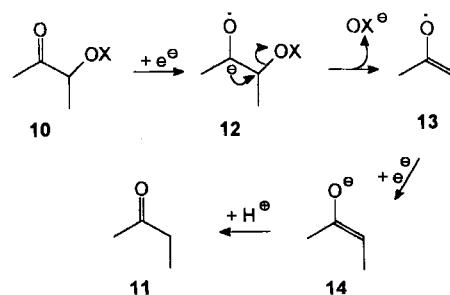


Abb. 1. Reduktion von α -Hydroxyketonen **10** zu unsubstituierten Ketonen **11** durch Einelektronen-Donoren. X = H, Acetyl, Tosyl etc.

[*] Prof. Dr. W. Buckel
Laboratorium für Mikrobiologie
Fachbereich Biologie der Universität
D-35032 Marburg
Telefax: Int. + 6421/28-5833

Prof. Dr. R. Keese
Institut für Organische Chemie der Universität Bern (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch Forschungsbeiträgen der Europäischen Union (R. K. und W. B.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (W. B.), des Fonds der Chemischen Industrie (W. B.) und des Schweizerischen National-Fonds (R. K.) gefördert. Wir danken unseren Kollegen Prof. G. Boche (Marburg), Prof. Sir J. W. Cornforth (Brighton), Dr. T. Dabre (Bern), Prof. B. T. Golding (Newcastle upon Tyne), Prof. R. K. Thauer (Marburg) und Dr. P. Willadsen (Brisbane) für wertvolle Hinweise und hilfreiche Diskussionen.

vermutet, daß zunächst die Carbonylgruppe in **10** durch ein Elektron zu einem Ketylrest (**12**) reduziert wird. Das jetzt am früheren Carbonylkohlenstoffatom lokalisierte Elektronenpaar (in Abb. 1 ist nur eine mögliche Grenzstruktur von **12** dargestellt) eliminiert die Hydroxygruppe unter Bildung des Enoxyradikals **13**, das von einem zweiten Elektron zum Enolat-Ion **14** weiterreduziert und anschließend zum Keton **11** protoniert wird. Wird jedoch wie in den Acyl-CoA-Dehydrogenasen^[25] der β -Wasserstoff des Enolat-Ions **14** als Hydrid abgespalten, so entsteht ein Vinylketon, ein Modell für Enoyl-CoA **2**. Dies wäre für die reversible Dehydratisierung von 2-Hydroxyacyl-CoA-Derivaten **1** ein neuer, durch chemische Modelle abgesicherter Mechanismus, der in Abbildung 2 dargestellt ist.

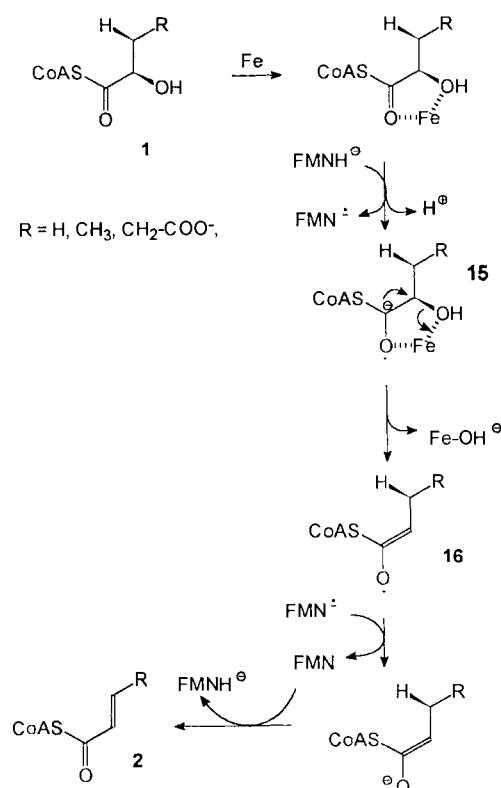


Abb. 2. Reversible *syn*-Dehydratisierung von (R)-2-Hydroxyglutaryl-CoA **1** zu (E)-Enoyl-CoA **2**. Fe = [4Fe-4S]-Cluster wie in der Aconitase^[22a] (vgl. Lit. [24]).

Der Mechanismus hat folgende Charakteristika: 1) Er basiert auf der Vorstellung, daß Thioester als Aldehyd- oder Keton-Analoga betrachtet werden können^[1, 2]. 2) Er nutzt die Fähigkeit von Flavinen, nicht nur Hydrid-Ionen zu akzeptieren, sondern auch als Acceptoren und Donoren von einzelnen Elektronen unter Bildung von Semichinonen zu fungieren^[25]. 3) Er geht davon aus, daß die von Thioestern abgeleiteten Ketylverbindungen **15** ähnlich stabil sind wie die aus Ketonen erhaltenen. Letztere sind isoelektronisch zu den stabilen Nitroxylradikalen^[26]. 4) Er vermeidet den gleichzeitigen Transfer von zwei Elektronen, wodurch sich im Thioester zwei negative Ladungen anhäufen würden oder in Gegenwart eines Protons die Reduktion zum Aldehyd stattfinden würde. 5) Er vermeidet gesättigte Acyl-CoA-Derivate als Intermediate. 6) Er stimmt mit stereochemischen Untersuchungen überein, die in der β -Position ein frei rotierendes Methylenradikal oder ein weniger frei rotierendes Methinradikal unwahrscheinlich machen^[14, 27].

Eine wahrscheinliche Variante des Mechanismus wäre die Abspaltung des β -Wasserstoffatoms schon auf der Stufe des

Enoxyradikals **16** als *Proton* unter Bildung der vom Enoyl-CoA abgeleiteten Ketylverbindung, die anschließend zum Produkt oxidiert wird. So entstünde ein Cyclus, bei dem nur ein einziges Elektron auf einem hohen Energieniveau, auf dem es während vieler Turnover bleibt, benötigt wird. Damit wäre auch die katalytische Aktivierung verständlich: Titan(III)-Citrat liefert das Elektron, das – wie von der Nitrogenase bekannt^[28a] – durch Hydrolyse von ATP energetisiert wird^[28b].

Ein analoger Mechanismus kann auch für die reversible Dehydratisierung von 4-Hydroxybutyryl-CoA **3** zu Crotonyl-CoA **4** (Abb. 3) postuliert werden. Wie bei 2-Hydroxyacyl-CoA-Derivaten ist die zu spaltende C-H-Bindung am β -C-Atom nicht

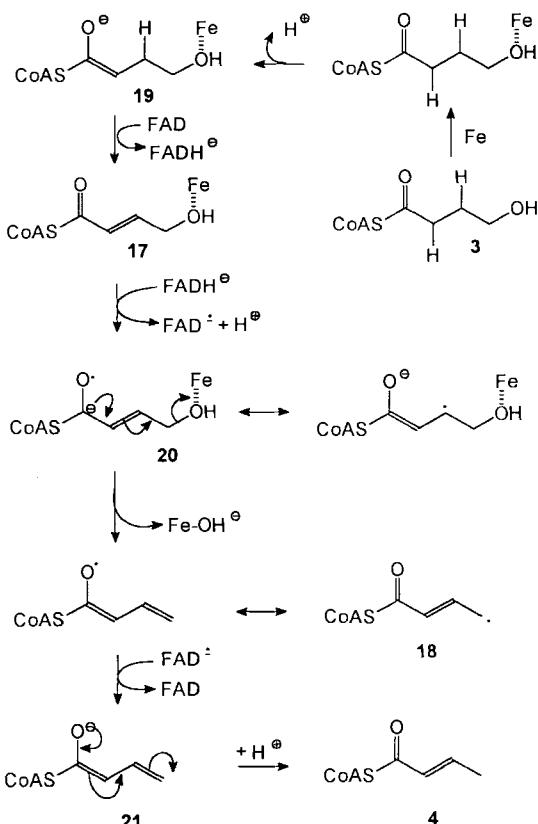


Abb. 3. Reversible Dehydratisierung von 4-Hydroxybutyryl-CoA **3** zu Crotonyl-CoA **4**.

aktiviert. Die 4-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrataseren aus *Clostridium aminobutyricum*^[5] und *C. kluyveri*^[6] enthalten Eisen-Schwefel-Cluster und oxidiertes Flavinadenindinucleotid (oxidiert; FAD). Die Reduktion des Flavins inaktiviert das Enzym, das durch Oxidation mit Hexacyanoferrat(III) wieder reaktiviert werden kann. Dagegen wird das Enzym durch Sauerstoff irreversibel inaktiviert, wobei wahrscheinlich die Eisen-Schwefel-Cluster zerstört werden. Die Dehydratisierung könnte durch eine von Acyl-CoA-Dehydrogenasen her bekannte α, β -Dehydratisierung von 4-Hydroxybutyryl-CoA **3** zu 4-Hydroxycrotonyl-CoA **17** eingeleitet werden (Abb. 3). Letzteres kann als vinyliges 2-Hydroxyacyl-CoA über Ketyl-Zwischenstufen zu Crotonyl-CoA reduziert werden, wobei das oxidierte FAD regeneriert wird. Im Verlauf der Reaktion wird die Methylengruppe C-4 von 4-Hydroxybutyryl-CoA in die Methylgruppe von Crotonyl-CoA umgewandelt. Deshalb sollte der Einsatz von allen drei Wasserstoffisotopen zu „chiralen Methylgruppen“ führen^[29, 30]. Da die Rotationsbarriere der Methylengruppe der postulierten γ -Crotonylradikal-Zwischenstufe **18** (Abb. 3) er-

heblich sein dürfte, kann erwartet werden, daß vorzugsweise nur ein Enantiomer der „chiralen Methylgruppe“ entsteht. Wie bei der Dehydratisierung von 2-Hydroxyacyl-CoA wäre auch hier die Variante möglich, bei der die Abspaltung des Hydrid-Ions vom Enolat **19** durch eine Einelektronen-Oxidation mit nachfolgender Deprotonierung zur Ketylverbindung **20** ersetzt würde. Die Eliminierung eines Hydroxid-Ions ließ das Dienoxyradikal **18**, das nach Reduktion zum Dienolat **21** unter Bildung von Crotonyl-CoA **4** protoniert würde. Dieser im Vergleich zur Dehydratisierung von 2-Hydroxyacyl-CoA revertierte Einelektronen-Cyclus kann wegen der konjugierten Zwischenstufen auf einem wesentlich niedrigerem Energieniveau ablaufen und benötigt – wie experimentell bestätigt – keine Aktivierung durch eine ATP-Hydrolyse.

Die Oxidation von Phenylacetyl-CoA **5** zu Phenyl(hydroxyacetyl)-CoA **6** (Mandelyl-CoA; Abb. 4) sollte wie die Umkehr-

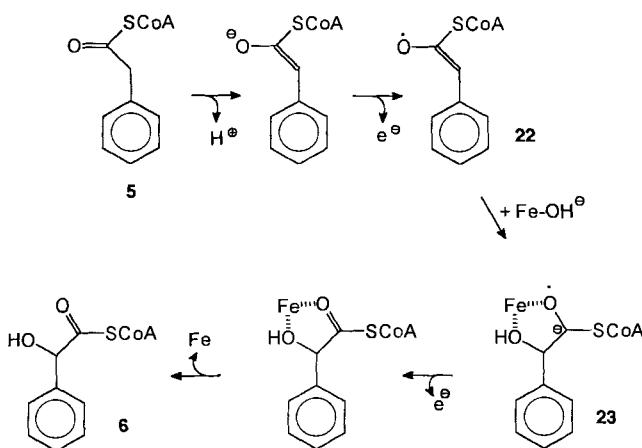


Abb. 4. Anaerobe Oxidation von Phenylacetyl-CoA **5** zu Mandelyl-CoA **6**.

der Reduktion eines α -Hydroxyketons ablaufen (Abb. 1). Der Mechanismus sagt voraus, daß das Enzym einen Eisen-Schweifel-Cluster enthalten müßte, der die Addition der Hydroxygruppe an das Enoxyradikal **22** unter Bildung der Ketylverbindung **23** erleichtern sollte. Im Gegensatz zu den Dehydratasen (siehe Abb. 2 und 3) erscheint die Beteiligung von Flavinen nicht notwendig, da Hydride nicht übertragen werden und Eisen-Schweifel-Cluster als Einelektronen-Acceptoren fungieren können.

Die kürzlich entdeckte Reduktion von Benzoyl-CoA **7** zu Cyclohexa-1,5-dien-1-carboxy-CoA **8** im Bakterium *Thauera aromatica* kann ebenfalls durch eine stufenweise Addition von zwei einzelnen Elektronen erklärt werden (Abb. 5). Diese Reaktion könnte analog der Birch-Reduktion über Radikalionen ablaufen. Berechnungen ergaben, daß die *para*-Position des Benzaldehyd-Radikalions, ein Analogon des Benzoyl-CoA-Radikalions, als elektronenreichste Position vorzugsweise protoniert wird^[31]. Ein ähnlicher Mechanismus kann für die Addition von zwei Wasserstoffatomen an die 1,4- oder 2,5-Positionen von Benzoyl-CoA **7**, die von Gibson und Gibson untersucht wurde^[32a], postuliert werden. Der Thioester entspricht somit dem Tor für den Eintritt der Elektronen in den aromatischen Ring, während das Enzym den Ort der Protonierung festlegt. Diese neue Funktion des Thioesters wurde in einem früher aufgestellten Einelektronen-Mechanismus nicht in Betracht gezogen^[8]. Die an diese Reduktion gekoppelte stöchiometrische ATP-Hydrolyse^[32b] ist sicher für die Senkung des Redoxpotentials des noch unbekannten biologischen Elektronendonors auf mindestens -550 mV notwendig, das wahrscheinlich zur Re-

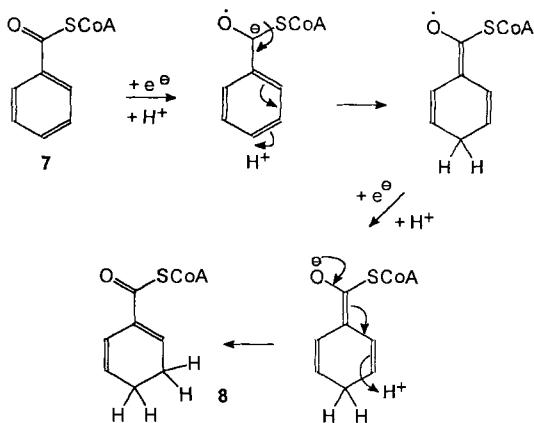


Abb. 5. Reduktion von Benzoyl-CoA **7** zu Cyclohexa-1,5-dien-1-carboxy-CoA **8**.

duktion des Thioesters zur Ketylverbindung benötigt wird. Diesen Zweck erfüllt ATP – wie oben erwähnt – auch bei der biologischen Stickstoff-Fixierung^[28].

In ganz ähnlicher Weise könnte 4-Hydroxybenzoyl-CoA **9** zu Benzoyl-CoA **7** reduziert werden (Abb. 6). Die 4-Hydroxyben-

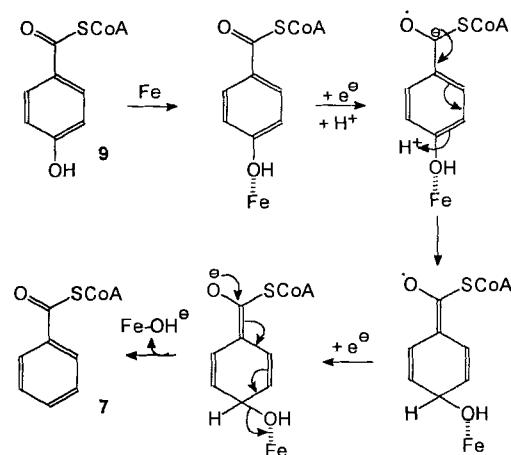


Abb. 6. Reduktion von 4-Hydroxybenzoyl-CoA **9** zu Benzoyl-CoA **7**.

zoyl-CoA-Reduktase wurde zur Homogenität gereinigt und als Eisen-Schweifel-Enzym charakterisiert, das kein Flavin enthält^[9]. Dieser Mechanismus kann auch die in anaeroben Bakterien vorkommenden Reduktionen von Salicyl-CoA und Anthranilyl-CoA zu Benzoyl-CoA **7** erklären. Interessanterweise verläuft die Reduktion von 3-Chlorbenzoat zu Benzoat nicht auf Thioesterebene^[33].

Alle fünf Reaktionen, für die in dieser Arbeit Einelektronen-Übertragungen postuliert werden, sind extrem sauerstoffempfindlich. Der Grund dafür ist die hohe Reaktivität des Sauerstoffs gegenüber „energiereichen“ Elektronen, d. h. Elektronen mit niedrigem Redoxpotential. Unter aeroben Bedingungen finden in der Biologie Einelektronen-Übertragungen nur bei Redoxpotentialen ≥ 0 mV statt. Bei niedrigeren Redoxpotentialen in Gegenwart von Sauerstoff werden bei in der Natur vorkommenden Prozessen nur zwei Elektronen gemeinsam übertragen, wobei NADH das niedrigste Potential aufweist ($E^\circ = -320$ mV). Im Laboratorium von W. Buckel wird zur Zeit intensiv versucht, diese Einelektronen-Übertragungen mit Hilfe der ESR-Spektroskopie nachzuweisen.

In dieser Arbeit wird gezeigt, daß die Reduktion von Ketonen und Thioestern zu Ketylverbindungen eine Umpolung des Carbonylkohlenstoffatoms von einem Elektrophil zu einem Nucleophil bewirkt. Das klassische Beispiel für eine Umpolung in der Biochemie ist die Addition von Pyruvat an Thiamindiphosphat, die z.B. von der Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase (Pyruvat-Synthase, EC 1.2.7.1) aus *Halobacterium halobium* katalysiert wird. Tatsächlich wurde in der Folgereaktion ein freies Radikal ESR-spektroskopisch nachgewiesen und als Ketylverbindung charakterisiert (Abb. 6)^[34]. Das Additionsprodukt decarboxyliert zu Hydroxyethyl-Thiamindiphosphat, das von den Eisen-Schwerel-Clustern des Enzyms in Einelektronen-Schritten über eine Ketylzwischenstufe wahrscheinlich zu Acetyl-Thiamindiphosphat^[35] oxidiert wird (Abb. 7). Schließlich entsteht mit CoASH unter Regeneration von Thiamindiphosphat das Endprodukt Acetyl-CoA.

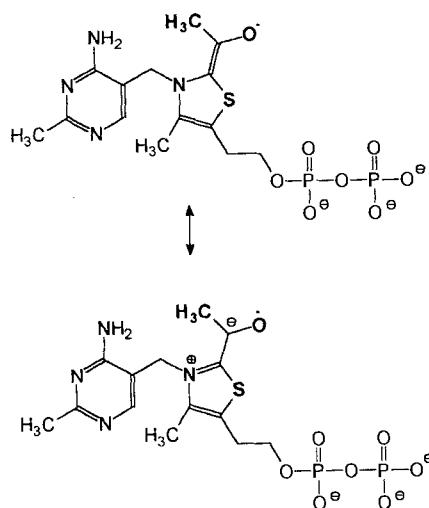


Abb. 7. Die durch Einelektronen-Oxidation von Hydroxyethylthiamindiphosphat entstandene Ketylverbindung als Intermediat der Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase.

Ein eingegangen am 10. November 1994 [Z 7465]

Stichworte: Biochemie · Coenzym A · Reaktionsmechanismen · Redoxreaktionen

- [1] F. Lynen, E. Reichert, L. Rueff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *574*, 1–32.
- [2] J. W. Cornforth, *J. Lipid Res.* **1959**, *1*, 3–28.
- [3] T. L. Amyes, J. P. Richard, V. Jagannadham in *Organic Reactivity: Physical and Biological Aspects* (Hrsg.: B. T. Golding, R. J. Griffin, H. Maskill), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1995**, 334–350.
- [4] W. Buckel, *FEMS Microbiol. Rev.* **1992**, *88*, 211–232.
- [5] U. Scherf, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *215*, 421–429.
- [6] U. Scherf, B. Söhling, G. Gottschalk, D. Linder, W. Buckel, *Arch. Microbiol.* **1994**, *161*, 239–245.
- [7] M. E.-S. Mohamed, B. Seyfried, A. Tschech, G. Fuchs, *Arch. Microbiol.* **1993**, *159*, 563–573.
- [8] J. Koch, W. Eisenreich, A. Bacher, G. Fuchs, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 649–661.
- [9] R. Brackmann, G. Fuchs, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *213*, 563–571.
- [10] G. Schweiger, W. Buckel, *FEBS Lett.* **1984**, *171*, 73–78.
- [11] G. Schweiger, W. Buckel, *FEBS Lett.* **1985**, *185*, 253–256.
- [12] R. D. Kuchta, R. H. Abeles, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 13181–13189.
- [13] R. D. Kuchta, G. R. Hanson, B. Holmquist, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1986**, *25*, 7301–7307.
- [14] A. E. M. Hofmeister, S. Berger, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *205*, 743–749.
- [15] W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1980**, *106*, 439–447.
- [16] G. Schweiger, W. Buckel, *Arch. Microbiol.* **1984**, *137*, 302–307.
- [17] G. Schweiger, R. Dutscho, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1987**, *169*, 441–448.
- [18] R. Dutscho, G. Wohlfarth, P. Buckel, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *181*, 741–746.
- [19] A.-G. Klees, D. Linder, W. Buckel, *Arch. Microbiol.* **1992**, *158*, 294–301.

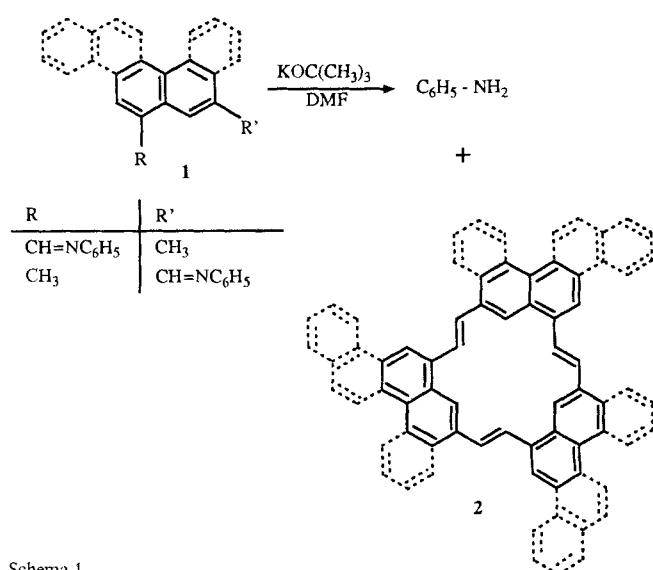
- [20] K. Bendrat, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 697–702.
- [21] D. S. Weiss, P. Gärtner, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 799–809.
- [22] a) H. Beinert, A. C. Kennedy, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 5–15; b) A.-G. Klees, A. Hofmeister, U. Müller, W. Buckel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [23] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [24] K. Kusuda, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2945–2948.
- [25] S. Ghisla, V. Massey, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *181*, 1–17.
- [26] G. Berthier, J. Serre in *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Vol. 1 (Hrsg.: S. Patai), **1966**, S. 1–77.
- [27] S. L. Brunelle, R. H. Abeles, *Bioorg. Chem.* **1993**, *21*, 118–126.
- [28] a) W. G. Zumft, L. E. Mortenson, G. Palmer, *Eur. J. Biochem.* **1974**, *46*, 525–535; b) U. Müller, W. Buckel, *ibid.* **1995**, *230*, 698–704.
- [29] J. W. Cornforth, J. W. Redmond, H. Eggerer, W. Buckel, V. Gutschow, *Nature* **1969**, *221*, 1212–1213.
- [30] J. Lüthy, J. Rétey, D. Arigoni, *Nature* **1969**, *221*, 1213–1214.
- [31] A. J. Birch, A. L. Hinde, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3370–3376.
- [32] a) K. J. Gibson, J. Gibson, *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, *58*, 696–698; b) G. Fuchs, Universität Ulm, persönliche Mitteilung.
- [33] G. D. Griffith, J. R. Cole, J. F. Quensen III, J. M. Tiedje, *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, *58*, 409–411.
- [34] L. Kerscher, D. Oesterhelt, *Eur. J. Biochem.* **1981**, *116*, 595–600.
- [35] K. J. Gruys, C. J. Halkides, P. A. Frey, *Biochemistry* **1987**, *26*, 7575–7585.

Synthese von Gürtelcyclophanen**

Herbert Meier* und Klaus Müller

Professor Manfred Regitz zum 60. Geburtstag gewidmet

Cyclophane^[1, 2] und Verbindungen mit Gürtelstruktur^[3] sind Schwerpunktthemen der Organischen Chemie. Wir berichten hier über die Synthese von neuartigen Gürtelcyclophanen, deren molekulare Basis [18]Annulene bilden, die mit Arenen anelliert sind. Der präparativ einfache Zugang beruht auf einer dreifachen, hoch stereoselektiven Cyclokondensation von Azomethinen^[4, 5]. Die Naphthalin-, Phenanthren- und Chrysene-Derivate **1** gehen dabei im alkalischen Medium unter Eliminierung von Anilin in die Verbindungen **2** über (Schema 1).



Schema 1.

[*] Prof. Dr. H. Meier, Dipl.-Chem. K. Müller
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becher-Weg 18–22, D-55099 Mainz
Telefax: Int. + 6131/39-5396

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.