

Was die Bindung eines kompetitiven Inhibitors (dunkelblau) an das aktive Zentrum von Chorismat-Mutase für den Mechanismus der Claisen-Umlagerung bedeutet, berichtet Bruce Ganem auf den Seiten 1015 ff.

# Der Mechanismus der Claisen-Umlagerung – ein Déjà-vu

Bruce Ganem\*

„Déjà-vu all over again“. So beschrieb der berühmte Baseballspieler Yogi Berra kurz und knapp die Erfahrung, etwas zu lernen, das andere lange vorher begriffen haben. Der Mechanismus, nach dem das Enzym Chorismat-Mutase die Claisen-Umlagerung von Chorisminsäure beschleunigt, hat Chemiker und Biochemiker viele Jahre verblüfft und gefesselt. Klassische Lösungsmittel- und Katalysatoreffekte, die jedoch von der chemischen Fachwelt zum größten Teil ignoriert wurden, lieferten nicht nur wichtige Anhaltspunkte

hinsichtlich des Mechanismus der enzymkatalysierten Reaktion, sondern stellten die Claisen-Umlagerung in ein neues Licht. Früher schien Chorisminsäure eine Ausnahme zu sein, da sie sich so schnell unter physiologischen Bedingungen umlagerte. Inzwischen ist klar, daß sich sogar Allylvinylether bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung umlagert. Die Fähigkeit des Enzyms, die Umlagerung von Chorismat-Ionen um den Faktor  $10^6$  zu beschleunigen, wurde damals als außergewöhnlich angesehen. Die Katalyse mit trivalenten Alumi-

niumverbindungen erreicht jedoch ebenfalls diese Geschwindigkeitserhöhungen und übertrifft sie in einigen Fällen sogar. Es sollte deshalb wirklich nicht überraschen, daß es in der Natur mehrere strukturell verschiedene Lösungen zum Aufbau von Enzymkatalysatoren für die Umlagerung von Chorisminsäure gibt.

**Stichworte:** Allylvinylether · Claisen-Umlagerungen · Enzymkatalyse · Umlagerungen

## 1. Einleitung

Die Claisen-Umlagerung von Allylvinylethern ist die erste, seit 1912 bekannte [3,3]-sigmatrope Reaktion<sup>[1]</sup>. Ihre einfachste Variante ist die Umwandlung von Allylvinylether **1** in 4-Pentenal **2** (Schema 1)<sup>[2]</sup>. Ebenso wie die bei 1,5-Dienen analog verlaufende Cope-Umlagerung, handelt es sich bei der Claisen-Umlagerung um einen pericyclischen Prozeß, bei dem definiitionsgemäß Bindungsbruch und Bindungsbildung in einer cyclischen



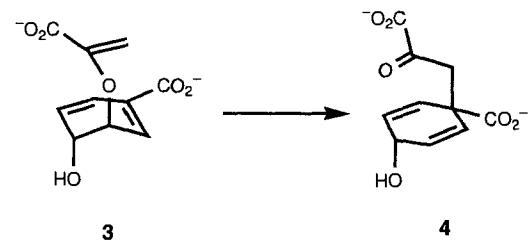
Schema 1. Claisen-Umlagerung von Allylvinylether **1** zu 4-Pentenal **2**.

Anordnung von wechselwirkenden Orbitalen erfolgen. Mit ihren hoch geordneten Übergangszuständen sind beide Reaktionen besonders zur Bildung und Kontrolle neuer Stereozentren geeignet. Weil bei der Claisen-Umlagerung außerdem eine Carbonylgruppe gebildet wird, ist sie in der Synthesekemie eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur stereoselektiven C-C-Bindungsbildung geworden. Mehrere elegante Umwandlungen, wie die Johnson-Orthoester-<sup>[3]</sup>, die Eschenmoser-Amid-acetal-<sup>[4]</sup> und die Ireland-Esterenolat-Umlagerung<sup>[5]</sup> beruhen

auf der [3,3]-sigmatropen Umlagerung substituierter Allylvinylether oder sind Varianten davon.

Die Claisen-Umlagerung ist außerdem die einzige pericyclische Reaktion, die beim primären Metabolismus beobachtet wird. Diese biologische Claisen-Umlagerung erfolgt sogar unter Enzymkatalyse<sup>[6]</sup>. Chorismat-Ionen **3** – die freie Säure ist eine wichtige Zwischenstufe der Shikimisäuresynthese – werden dabei in die Prephensäuredianionen **4** – die Säure ist ein Zwischenprodukt der Biosynthese von Phenylalanin und Tyrosin – überführt (Schema 2). Das Enzym Chorismat-Mutase, das in Bakterien, Pilzen und Pflanzen weit verbreitet ist, katalysiert die Umlagerung von **3** zu **4** mehr als millionenfach<sup>[7, 8]</sup>.

Diese scheinbar einzigartige Fähigkeit, eine pericyclische Reaktion zu beschleunigen, hat Chorismat-Mutasen so interessant gemacht. Man glaubt, daß pericyclische Prozesse nach einem konzertierten Reaktionsmechanismus mit gleichzeitiger, aber nicht unbedingt völlig synchron verlaufender Bindungsbildung



Schema 2. Claisen-Umlagerung des Chorisminsäuredianions **3** zum Prephensäuredianion **4**.

[\*] Prof. B. Ganem  
Dept. of Chemistry, Baker Laboratory  
Cornell University  
Ithaca, NY 14853-1301 (USA)  
Telefax: Int. +607/255-6318  
E-mail: bg18@cornell.edu

und Bindungsbruch verlaufen<sup>[19]</sup>. Die Bindungen, die chemisch verändert werden, müssen nicht notwendigerweise an jedem Punkt der Reaktionskoordinate im gleichen Ausmaß gespalten oder gebildet werden. Die Veränderungen müssen aber zusammen in einem einzigen kinetischen Schritt erfolgen, ohne daß einzelne Zwischenprodukte auftreten. Aus diesem Grund haben sich die Mechanismen pericyclischer Reaktionen immer der Aufklärung mittels herkömmlicher Experimente entzogen. Das Interesse an Chorismat-Mutasen war daher von der Vorstellung geprägt, daß während der Evolution verschiedene Mechanismen für natürliche Umlagerungen entstanden sind, die von Chemikern bisher nicht verstanden werden.

In der Tat ist die Geschichte der aliphatischen Claisen-Umlagerung der vergangenen achtzig Jahre mit provokativen Theorien zum Mechanismus angefüllt. Es wurde über deutliche Lösungsmittel- und signifikante Katalyseeffekte berichtet. Aber diese wichtigen Ergebnisse blieben bis vor kurzem bei mechanistischen Untersuchungen zum großen Teil unbeachtet. Die Röntgenstrukturanalysen von Chorismat-Mutasen aus *Bacillus subtilis* (BsCM)<sup>[10]</sup> und *Escherichia coli* (EcCM)<sup>[11]</sup> halften, dieses Gebiet der Chemie deutlicher ins Blickfeld zu rücken<sup>[12]</sup>.

## 2. Hintergrund

Um die Entstehung der derzeitigen Auffassung des Mechanismus der aliphatischen Claisen-Umlagerung, der Umlagerung von Chorismat- zu Prephenat-Ionen und der Eigenschaften von Chorismat-Mutase zu verstehen, ist der historische Hintergrund wichtig. Es lohnt sich insbesondere, einen Überblick über die mechanistischen Eigenarten von pericyclischen Prozessen und den Unterschied zu deren polaren oder radikalischen Gegenstücken zu geben.

### 2.1. Sigmatrope Umlagerungen

Die Claisen-Umlagerung fällt als klassisches Beispiel einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung in eine der fünf Kategorien pericyclischer Prozesse, die von Woodward und Hoffmann definiert wurden<sup>[13]</sup>. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylvinyl-

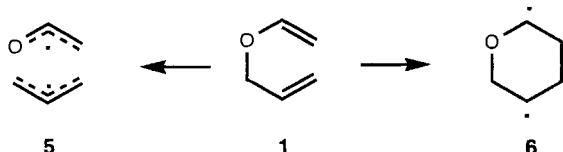
ether weist eine negative Aktivierungsentropie<sup>[14, 15]</sup> und ein negatives Aktivierungsvolumen<sup>[16]</sup> auf. Die Reaktion verläuft nach einer Kinetik erster Ordnung<sup>[14, 15]</sup>, und es werden keine Produkte intermolekularer Kupplungen beobachtet<sup>[17]</sup>. Die Bildung von **2** führt über einen sesselförmigen Übergangszustand mit sich berührenden p-Orbitalen<sup>[18, 19]</sup>, wobei der stereochemische Verlauf der Umlagerung mit den Orbitalsymmetrie-Regeln übereinstimmt.

Dieselben Kennzeichen einer [3,3]-sigmatropen Reaktion, einschließlich negativer Aktivierungsentropie<sup>[7]</sup>, Kinetik erster Ordnung und sesselförmigem Übergangszustand<sup>[20]</sup>, wurden bei der nichtenzymatischen Umlagerung von Chorismat-Ionen beobachtet. Es ist interessant zu wissen, daß die inhärente (d. h. nichtkatalysierte) Geschwindigkeit der Umlagerung von **3** ( $\text{H}_2\text{O}$ , 75 °C, pH 5) etwa 4200 mal schneller ist als die von Allylvinylether zu Dibutylether bei der gleichen Temperatur<sup>[21]</sup>. Die Mutase-katalysierte Umlagerung von Chorismat-Ionen verläuft ebenfalls über einen Übergangszustand mit sesselähnlicher Struktur<sup>[22]</sup>, die Aktivierungsentropie im Mutase-unterstützten Prozeß ist allerdings fast Null<sup>[8]</sup>. Dies deutet darauf hin, daß die Konformation des Substrats im Enzym-Substrat(ES)-Komplex stark eingeschränkt ist<sup>[23]</sup>. Diese Konformationskontrolle unterstützt die Katalyse zweifellos. Das Enzym erniedrigt außerdem die Aktivierungsenthalpie der Umlagerung um etwa 5 kcal mol<sup>-1</sup>, es spielt somit bei der Katalyse eine zusätzliche Rolle (siehe unten).

### 2.2. Konzertierte Umlagerungen

Die Claisen-Umlagerung wird allgemein als ein konzertierter, aber asynchroner pericyclischer Prozeß angesehen<sup>[9]</sup>. Gajewski berichtete über sekundäre kinetische Deuterium-Isotopeneffekte (KIEs) bei **1**. Danach läuft der C-O-Bindungsbruch etwas vor der C-C-Bindungsbildung ab, was für einen diradikalischen Übergangszustand (**5**) erwartet werden kann (Schema 3)<sup>[24]</sup>. Dewar argumentierte, daß MNDO/3-Rechnungen zufolge die C-C-Bindungsbildung weiter fortgeschritten ist als die C-O-Spaltung. Dies deutet auf mehr Diylcharakter (**6**) im Übergangszustand<sup>[25]</sup> hin. Nach neuen ab-initio-Rechnungen auf MP2/6-31G-Niveau weist die Struktur des Übergangszustands im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen Ga-

Bruce Ganem erhielt 1969 am Harvard College den BA und 1972 den PhD in Organischer Chemie an der Columbia University. Ein von den National Institutes of Health unterstützter Postdoc-Aufenthalt führte ihn an die Stanford University, bevor er 1974 an die Cornell University wechselte. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Grenzgebiete von Organischer Chemie, Biochemie, Biotechnologie und Medizinischer Chemie. Er lehrte in vielen Ländern und ist Autor von mehr als 180 Publikationen und von vielen populärwissenschaftlichen Veröffentlichungen über Forschung und Lehre. Ebenso war er als wissenschaftlicher Berater zahlreicher Zeitschriften tätig. Er war sowohl A. P.-Sloan- als auch J. S.-Guggenheim-Stipendiat und wurde mit dem Camille and Henry Dreyfus Teacher Scholar Award, dem Eli Lilly Young Scientist Award, dem American Cyanamid Award für Fortschritte auf dem Gebiet der Kunst und Wissenschaft der chemischen Synthese, dem Clark Distinguished Teaching Award (Cornell University) und 1996 mit dem Arthur C. Cope Scholar Award der American Chemical Society ausgezeichnet. Er ist wissenschaftlicher Berater von LeukoSite und war als Berater für eine ganze Reihe anderer Firmen tätig.



Schema 3. Diradikalischer Übergangszustand **5** und Diyl-Übergangszustand **6** für die Claisen-Umlagerung von Allylvinylether **1**.

jewskis merklichen C-O-Bindungsbruch auf, was sich deutlich von den Ergebnissen der MNDO-Rechnungen Dewars unterscheidet<sup>[26]</sup>.

Die nichtenzymatische Umlagerung von Chorismat-Ionen ist ebenfalls eine konzertierte, asynchrone Umlagerung<sup>[27]</sup>. Sekundäre Tritium-Isotopeneffekte von an C5 und C9 doppelt markiertem **3** weisen auf einen asymmetrischen Übergangszustand hin, bei dem der C-O-Bindungsbruch wesentlich weiter fortgeschritten ist als die C-C-Bindungsbildung. Mehrere ab initio-Rechnungen der bei Abwesenheit von Katalysator auftretenden Struktur des Übergangszustands wurden veröffentlicht<sup>[7, 28]</sup>, von denen die neueste<sup>[29]</sup> den experimentell beobachteten asynchronen Bindungsbruch am besten erklärt. Eine experimentelle Untersuchung kinetischer Isotopeneffekte der enzymatischen Reaktion war weniger aufschlußreich: Bei der Mutase-katalysierten Umlagerung von an C5 und C9 markiertem **3** wurde kein Isotopeneffekt beobachtet<sup>[27]</sup>. Trotzdem können der katalysierte und der nichtkatalysierte Prozeß nach ähnlichen Mechanismen ablaufen, da Isotopeneffekte bei einem Enzym-katalysierten pericyclischen Prozeß durch einen anderen, früheren, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt maskiert werden können.

### 2.3. Lösungsmittel- und Katalysatoreffekte

Obwohl es kein Axiom der Theorie pericyclischer Reaktionen ist, gilt allgemein, daß pericyclische Prozesse im Gegensatz zu den meisten polaren und radikalischen Reaktionen gegenüber dem Lösungsmittel relativ unempfindlich sind<sup>[30, 31]</sup>. Zum Beispiel wird die Cope-Umlagerung von 1,5-Dienen nicht durch Änderungen in der Lösungsmittelpolarität beeinflußt<sup>[32, 33]</sup>. Weiterhin werden pericyclische Reaktionen wegen ihres konzertierten Verlaufs normalerweise nicht durch Säuren, Basen oder andere Agentien katalysiert. Es gibt aber Ausnahmen. Bestimmte 1,5-Diene gehen die Cope-Umlagerung unter Katalyse durch Übergangsmetallspezies ein<sup>[34, 35]</sup>. Allerdings sind bei den katalysierten Prozessen wahrscheinlich kurzlebige Cyclohexyl-Metallkationen<sup>[36]</sup> oder Bis- $\pi$ -Allyl-Metallkomplexe<sup>[37]</sup> beteiligt, und sie laufen infolgedessen nicht konzertiert ab<sup>[38]</sup>.

Die aliphatische Claisen-Umlagerung scheint sich durch ihre lange bekannte Beeinflussbarkeit durch Lösungsmittel und Katalysatoren von konventionellen pericyclischen Prozessen zu unterscheiden. In der Tat sind sowohl Lösungsmittel- als auch Katalyseeffekte in Claisen-Systemen eher die Regel als die Ausnahme. Trotzdem waren Chemiker bei der Anerkennung dieser gut belegten Fakten zurückhaltend, vielleicht weil die genannten

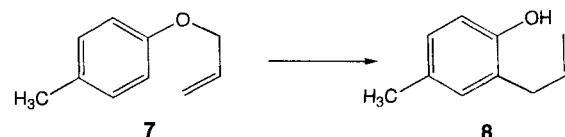
Einflüsse mit dem Mechanismus von pericyclischen Prozessen unvereinbar schienen. Wie Katalysatoren die einfachsten Claisen-Umlagerungen zu beschleunigen vermögen, ist nicht bekannt, und die Auswirkung der Katalyse auf den Reaktionsmechanismus ist kaum verstanden<sup>[38]</sup>. Es gibt aber auch keinen Hinweis darauf, daß katalysierte Claisen-Umlagerungen keine pericyclischen Reaktionen sind<sup>[39]</sup>.

Hier werden die Auswirkungen von Lösungsmitteln auf die Umlagerung von **1** und anderer aliphatischer Claisen-Systeme einschließlich der nichtenzymatischen Umlagerung von Chorismat-Ionen beschrieben. Außerdem werden bekannte Beispiele für die Katalyse von aliphatischen Claisen-Umlagerungen betrachtet. Die katalytisch wirksamen Stellen von zwei bekannten Chorismat-Mutassen, die durch kürzlich veröffentlichte Röntgenstrukturanalysen von BsCM- und EcCM-Fragmenten aufgeklärt worden sind, werden ebenso besprochen. Die dabei zutage tretenden deutlichen Gemeinsamkeiten liefern den Rahmen für eine konsistente, zusammenhängende mechanistische Erklärung von Lösungsmittel- und Katalysatoreffekten bei der aliphatischen Claisen-Umlagerung.

## 3. Diskussion

### 3.1. Auswirkungen des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeit von Claisen-Umlagerungen

Die ersten Anzeichen für Lösungsmittleffekte bei Claisen-Prozessen, die vor fast sechzig Jahren bei Allylarylethern entdeckt wurden, bildeten einen wichtigen Präzedenzfall für den Einfluß von Lösungsmitteln auf aliphatische Umlagerungen. Kincaid und Tarbell<sup>[40]</sup> untersuchten die Umlagerung von Allyl-*p*-tolylether **7** zu 2-Allyl-4-methylphenol **8** (Schema 4). Die



Schema 4. Claisen-Umlagerung von Allyl-*p*-tolylether **7** zu 2-Allyl-4-methylphenol **8**.

Reaktionsgeschwindigkeit nahm mit der Zeit und parallel zum Anstieg der Konzentration des Phenols **8** zu. Bei unabhängig voneinander durchgeföhrten Experimenten stellte sich heraus, daß die Umlagerung von **7** in einem 4:1-Gemisch von **8**:**7** viermal schneller als die in reinem **7** ist. Eine solche Autokatalyse wird bei aliphatischen Claisen-Systemen nicht beobachtet, da das Enol-Tautomer der zuerst gebildeten Carbonylverbindung im Gleichgewicht in niedriger Konzentration vorliegt. Um herauszufinden, ob es sich um eine einfache Säurekatalyse handelt, wurden Essigsäure und Chloressigsäuren zugegeben, ohne daß Geschwindigkeitserhöhungen festgestellt werden konnten.

1958 haben White et al. Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung von **7** bei 181 °C in fünf verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt (Tabelle 1, Spalte 1) und eine deutliche Be-

Tabelle 1. Einfluß des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Claisen-Umlagerung von Allyl-p-tolylether 7.

Lösungsmittel	$k [10^5 \text{ s}^{-1}]$ [41]	$k [10^5 \text{ s}^{-1}]$ [42]	$k [10^6 \text{ s}^{-1}]$ [43]
	$T = 181.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$	$T = 184.45^\circ\text{C}$	$T = 170^\circ\text{C}$
keines			1.01
<i>n</i> -Octan	0.80		
Tetradecan			3.01
Decalin		1.56 ± 0.01	
Di- <i>n</i> -butylether			3.27
<i>n</i> -Decylamin			4.52
Diethyleneglycoldiethylether			5.33
Diphenylether		2.08 ± 0.01	
Diphenylmethan		2.12 ± 0.02	
Acetophenon		2.41 ± 0.12	
Propylencarbonat			9.42
2-Octanol			9.65
Adiponitril	2.47		10.5
Salicylsäuremethylester		2.45 ± 0.01	
<i>N,N</i> -Dimethylanilin		2.46 ± 0.04	
Benzonitril		2.49 ± 0.03	
Sulfolan			10.7
1-Decanol			11.1
Tetrahydrothiophendioxid	3.14		
Diethyleneglycolmonoethylether	4.39	3.6 ± 0.3	17.9
Diethyleneglycolmonoethylether + 10% LiCl	5.96		
1-Octanol		9 ± 2	
Octansäure			24.2
2-Aminoethanol			27.1
Benzylalkohol		9.7 ± 1	
Ethylenglycol		18 ± 1	67.3
<i>p</i> -Kresol			73.1
Phenol		45 ± 1	103
Ethanol/Wasser (28.5%)			107
<i>p</i> -Chlorphenol			303

schleunigung in Lösungsmitteln mit höherer Polarität beobachtet<sup>[41]</sup>. Es wurde keine Aussagen zum Mechanismus gemacht. Die Autoren merkten aber an, daß der siebenfache Geschwindigkeitsunterschied in seiner Größe dem ähnele, der bei einer gut bekannten polaren Reaktion auftrat: der N-Alkylierung von tertiären Aminen mit Methyljodid (Menschutkin-Reaktion), die in Benzol-Nitrobenzol-Gemischen durchgeführt wird.

Gleichzeitig mit der Veröffentlichung von White et al. erschien eine unabhängige Untersuchung von Goering und Jacobson, in der Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung von 7 in zwölf Lösungsmitteln bei 184 °C gemessen wurden (Tabelle 1, Spalte 2). Es wurde ein deutlicher Lösungsmittelleffekt beobachtet. Die Umlagerung von 7 in Phenol war etwa 30 mal schneller als in Decalin<sup>[42]</sup>. Die höheren Geschwindigkeiten bei Umlagerungen in Hydroxygruppen-haltigen Lösungsmitteln führten Goering und Jacobson dazu, diese erstmals mit der Fähigkeit des Lösungsmittels zur Bildung von Wasserstoffbrücken zu korrelieren. Obwohl diese Idee angezweifelt wurde, lieferte sie einen wichtigen Schlüssel zum Verständnis der Lösungsmittelleffekte bei aliphatischen Claisen-Umlagerungen.

Zwölf Jahre später hatte das Konzept, daß Lösungsmittel die Geschwindigkeit von Claisen-Umlagerungen beeinflussen, in der chemischen Fachwelt immer noch keine breite Akzeptanz gefunden, wie aus der Einleitung zu einer 1970 veröffentlichten Untersuchung von White und Wolfarth<sup>[43]</sup> hervorgeht:

"The Claisen rearrangement has often been cited as a reaction insensitive to solvent effects, in spite of the fact that early studies indicated that this was probably not so."

White und Wolfarth untersuchten die Umlagerung von 7 in 8 bei 170 °C in der Gasphase sowie in 17 Lösungsmitteln mit unterschiedlicher Polarität (Tabelle 1, Spalte 3). Sie stellten einen deutlichen Lösungsmittelleffekt fest, der zu einer 300fachen Änderung der Geschwindigkeit führte. Die Geschwindigkeit war im allgemeinen in Lösungsmitteln größer, die Wasserstoffbrücken bilden können, so wie Goering und Jacobson<sup>[42]</sup> berichtet hatten.

Sowohl White als auch Goering bemerkten, daß weiterhin Substituenten in *para*-Stellung die Geschwindigkeit von Allylphenylether-Umlagerungen beeinflußten (Tabelle 2). Zwanzig-

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten  $k [10^6 \text{ s}^{-1}]$  für die Umlagerung *p*-substituierter Allylphenylether bei  $T = 181^\circ\text{C}$  [46].

Lösungsmittel	Substituenten in <i>p</i> -Stellung			
	$\text{NO}_2$	Br	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$
Tetradecan	2.34	5.98	7.94	28.3
Diethyleneglycolmonoethylether	10.3	27.7	44.2	91.6
Ethanol/Wasser (28.5%)	90.9	134	233	621

fache Unterschiede der Geschwindigkeit wurden beobachtet, wobei elektronenliefernde Gruppen ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ) leicht beschleunigend und elektronenziehende Gruppen ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ) leicht verzögernd wirkten. Einflüsse von Substituenten auf die Geschwindigkeiten von aliphatischen Claisen-<sup>[2b]</sup> und Cope-Umlagerungen<sup>[44]</sup> wurden ebenfalls beobachtet. Da diese Substituenteneffekte von Substituenten in aliphatischen und aromatischen Systemen manchmal gegensätzlich waren, führten sie zu vielen Diskussionen und Kontroversen.

Mittlerweile ist bekannt, daß die scheinbaren Effekte von Substituenten in aromatischen Systemen von konkurrierenden Phänomenen herrühren können, die den direkten Vergleich mit den aliphatischen Systemen stark erschweren. Erstens entstehen, wie bereits erwähnt, in aromatischen Claisen-Systemen Phenole, die den [3,3]-sigmatropen Schritt katalysieren können<sup>[40]</sup>, so daß jede Umlagerung dem Einfluß des Lösungsmittels unterliegt. Da Substituenten in *para*-Stellung ebenfalls die Aciditäten von Phenolgruppen beeinflussen, wird der Lösungsmittelleffekt überlagert. Außerdem katalysieren diese Phenole als Brønsted-Säuren wahrscheinlich die Enolisierung der intermediär entstehenden Cyclohexadienone, und es bleibt unklar, ob die Umlagerung oder die Tautomerisierung bei den in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführten Reaktionen geschwindigkeitsbestimmend ist.

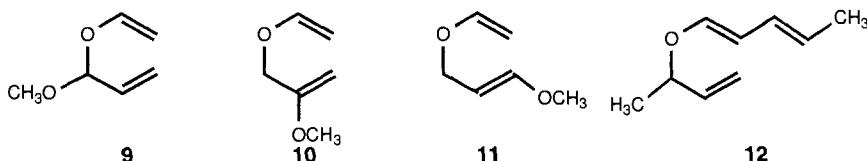
Dieselben Substituenteneffekte verkomplizieren wahrscheinlich auch die Deutung von Lösungsmittelleffekten. Obwohl die in Tabelle 1 aufgeführten Geschwindigkeitskonstanten bei Verwendung von Lösungsmitteln, die Wasserstoffbrücken ausbilden, allgemein größer waren, äußerten White und Wolfarth, daß eine Korrelation zwischen den Geschwindigkeitserhöhungen und den Dissoziationskonstanten der Lösungsmittel bestehen müßte, wenn Wasserstoffbrücken tatsächlich eine Rolle spielen. Die Umlagerung von 7 in Octansäure war aber langsamer als die in *p*-Chlorphenol, und die Geschwindigkeiten, die bei Verwendung von wäßrigem Ethanol und von Phenol auftraten, ähnelten einander. Stattdessen fanden White und Wolfarth eine zufriedenstellende Korrelation zwischen Geschwindigkeit und

Lösungsmittelpolarität, gemessen in Kossowers Z-Faktoren<sup>[45]</sup>, die sie in ihrer Veröffentlichung favorisierten.

Es sollte erwähnt werden, daß weder  $pK_a$ -Werte noch Z-Faktoren des Lösungsmittels, die bei Raumtemperatur gemessen wurden, einfach auf die Temperatur extrapoliert werden können, bei der die kinetischen Experimente durchgeführt wurden ( $170\text{ }^\circ\text{C}$ ). Deshalb ist selbst eine halbquantitative Betrachtung der Daten in Tabelle 1 nicht sehr verlässlich. Außerdem ist die Tatsache, daß die Auswirkung eines gegebenen Substituenten in Abhängigkeit vom Lösungsmittel um den Faktor 22 bis 39 variieren kann<sup>[46]</sup>, mehr als ausreichend, um einige der Ungereimtheiten im einfachen, von Goering und Jacobson erstmalig vorgeschlagenen Wasserstoffbrückenbindungsmodell<sup>[42]</sup> zu erklären. Nur das Goering-Jacobson-Modell erklärt die Autokatalyse, die Kincaid und Tarbell bei der Umlagerung von 7 beobachteten.

Tabelle 3. Einfluß des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Umlagerung von 1 und substituierten Allylvinylethern [47, 48].

Lösungsmittel	$E_T$ -Wert [48]	1 [47]	1 [48]	9 [47]	10 [47]	11 [47]	12 [48]
Cyclohexan	30.9						1.000
Dibutylether	33.4		1.000				
$\text{C}_6\text{D}_6$	34.5	1.000		1.000	1.000	1.000	2.6 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ )
Diethylether	34.6						1.3
$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	42.2		1.4			1.5 [ $\text{D}_6$ ]Aceton	3.3
$\text{CH}_3\text{SOCH}_3$	45.0						5.9
$\text{CD}_3\text{CN}$	46.0	1.5		2.1	1.5	3.2	
2-Propanol	48.6						16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	51.9		4.0				20
$\text{CD}_3\text{OD}$	55.5	1.7		18		68	28 ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )
$\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1)	58.0		58			117	



Schema 5. Die substituierten acyclischen Allylvinylether 9–12. Geschwindigkeitskonstanten für deren Umlagerung siehe Tabelle 3.

Umfangreichere Daten über relative Geschwindigkeitskonstanten für 12, die von den Gruppen der Cornell University gesammelt wurden, zeigten eine gute Korrelation mit  $E_T$ -Werten der von Dimroth untersuchten Lösungsmittel<sup>[49]</sup> (Tabelle 3, Spalten 1 und 7). Das Ergebnis stimmte mit den Schlüssen von White und Wolfarth aus den früheren Untersuchungen aromatischer Claisen-Systeme überein, wobei ein anderes Maß für die Lösungsmittelpolarität verwendet wurde. Diese Tendenz wurde von den Forschern aus Urbana, Pittsburgh und Ithaca als Unterstützung eines dipolaren Mechanismus interpretiert, bei dem die heterolytische Spaltung der C-O-Bindung im Übergangszustand der Umlagerung zu einem deutlichen, Resonanz-stabilisierten Ionenpaarcharakter führte.

Die thermische Umlagerung von Chorismin-säure-3-H<sub>2</sub> und Chorisminsäuredimethylester 13 sowie fünf weiteren Chorisminsäurederivaten 14–18 (Tabelle 4) wurde in einem Gemisch aus  $\text{CD}_3\text{OD}$  und  $\text{D}_2\text{O}$  (2:1) bei  $75\text{ }^\circ\text{C}$  untersucht, um die relativen Umlagerungsgeschwindigkeiten zu erhalten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden von den Forschern der Cornell University als zusätzliches Argument für einen dissoziativen Claisen-Prozeß angeführt. Die Substituenteneffekte stimmten, wie die Lösungsmittel-

1987 wurden die ersten Lösungsmittelleffekte bei aliphatischen Claisen-Umlagerungen in zwei voneinander unabhängigen Veröffentlichungen beschrieben. Während in den experimentellen Beobachtungen uneingeschränkte Übereinstimmung bestand, blieb deren Bedeutung für den Mechanismus zur Diskussion offen.

Die Gruppen von Coates (University of Illinois, Urbana) und Curran (University of Pittsburgh) arbeiteten zusammen, um die Auswirkung von Alkoxy-substituenten auf aliphatische Claisen-Umlagerungen zu erforschen<sup>[47]</sup>, während die Arbeitskreise von Gajewski (Indiana University, Bloomington) sowie Carpenter und Ganem (beide Cornell University, Ithaca) die nicht-enzymatische Claisen-Umlagerung von Chorismat-Ionen 3<sup>[48]</sup> untersuchten. Die Forscher verglichen den Einfluß des Lösungsmittels auf die Umlagerung von Allylvinylether (Tabelle 3, Spalten 2 und 3). Während die Gruppen aus Urbana und Pittsburgh nur eine geringe Differenz zwischen Benzol und Methanol feststellten, haben die Gruppen der Cornell University beim Übergang von Dibutylether zu einem Gemisch aus Methanol und Wasser (2:1) eine fast sechzigfache Geschwindigkeitssteigerung gemessen.

Die Daten von vier weiteren, substituierten Allylvinylethern 9–12 (Schema 5) aus beiden Veröffentlichungen wiesen auf ähnliche Lösungsmittelleffekte hin (Tabelle 3, Spalten 5–8). Zum Beispiel lagerten sich die methoxysubstituierten Allylvinylether 9 und 11 in Methanol 18 bzw. 68 mal schneller um als in Benzol.

Tabelle 4. Relative Geschwindigkeitskonstanten  $k_{\text{rel}}$  für die Umlagerung von Chorismin-säure und -derivaten [48].

	$k_{\text{rel}}$		$k_{\text{rel}}$
	1.0		0.78
	$\approx 10$		2.4
	76		0.002
	0.09		

effekte bei **9–12**, mit einer heterolytischen C-O-Bindungsspaltung überein, bei der auf das entstehende Carbokation und das Enolat-Anion sowohl  $\sigma$ -induktive Effekte der Hydroxy- und Carboxygruppen als auch  $\pi$ -Delokalisierungseffekte durch das disubstituierte endocyclische Alken einwirken. Weitere Beispiele für aliphatische Claisen-Umlagerungen, bei denen die beobachteten Geschwindigkeitssteigerungen durch ähnliche induktive und Resonanzeffekte erklärt werden konnten, wurden veröffentlicht<sup>[50–53]</sup>.

Während die 20- bis 120fachen Geschwindigkeitserhöhungen durch das Lösungsmittel für die einfachen Allylvinylether **9–12** signifikant waren, war eines der wichtigsten Ergebnisse der Gruppen aus Ithaca, daß die Umlagerung von **13** nur 18 mal schneller war als die von Allylvinylether, wenn beide Reaktionen in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (2:1) bei 75 °C durchgeführt wurden. Damit wurde zum ersten Mal gezeigt, daß die schnelle Umlagerung von Chorisminsäure, von der man lange annahm, daß sie ein besonders einfacher [3,3]-sigmatroper Prozeß sei, zum größten Teil auf das unter physiologischen Bedingungen ebenfalls vorhandene Lösungsmittel – Wasser – zurückzuführen ist<sup>[48]</sup>. Die praktische Bedeutung und die Verwertbarkeit dieses Ergebnisses in der Synthese wurden schnell erkannt, und es zeigte sich bald, daß in wäßrigen Lösungen mehrere synthetisch wichtige Claisen-Umlagerungen beschleunigt wurden<sup>[54–55]</sup>. Empfindliche Systeme, die die bei Verwendung organischer Lösungsmittel gewöhnlich erforderlichen hohen Temperaturen nicht vertrugen, lagerten sich in heißem Wasser um.

Der Synthesenutzen von wäßrigen Claisen-Umlagerungen wurde allgemein anerkannt. Doch der spezielle Mechanismus, durch den polare Lösungsmittel die Umlagerungsgeschwindigkeit erhöhten, blieb ungeklärt. Gajewski stellte den von den anderen Gruppen aufgestellten dipolar/dissoziativen Mechanismus in Frage. Er argumentierte, daß weder Lösungsmittel-<sup>[45]</sup> noch kinetische Isotopeneffekte<sup>[24]</sup> hinsichtlich ihrer Größenordnung mit den Effekten vergleichbar seien, die bei Reaktionen aufraten, von denen man annehmen darf, daß sie über zwitterionische Strukturen oder Kontakt-Ionenpaare verlaufen.

Als Beispiel zitierte Gajewski den Fall einer heterolytischen Cyclopropan-Ringöffnung. Der Austausch des Lösungsmittels Benzol gegen DMF erhöhte die Geschwindigkeit um den Faktor 32000<sup>[56]</sup>. Dagegen wies die größte durch das Lösungsmittel verursachte Geschwindigkeitssteigerung bei aliphatischen Claisen-Umlagerungen beim Wechsel von Cyclohexan zu Wasser den Wert 200 auf<sup>[57]</sup>. Bei Solvolysen, bei denen die Bildung von Kontakt-Ionenpaaren geschwindigkeitsbestimmend war, lagen typische sekundäre kinetische Isotopeneffekte bei etwa 70 % des maximalen KIE-Wertes<sup>[58]</sup>. Dagegen zeigte die nichtenzymatische Umlagerung von Chorismat nur 40 % des maximalen KIE-Werts<sup>[27]</sup>. Daraus schloß Gajewski, daß der Übergangszustand, beeinflußt durch polare, Hydroxygruppen-haltige Lösungsmittel, einen deutlich unpolareren Charakter als gut bekannte Zwitterionen oder Kontakt-Ionenpaare habe<sup>[57]</sup>.

Auf der Suche nach einem alternativen Mechanismus versuchte Gajewski, das Ausmaß zu bestimmen, zu dem sich polare Lösungsmittelleffekte aus Faktoren wie dielektrischen Effekten, cohäsiven Lösungsmittelenergiedichten, Wasserstoffbindungs-Donor- und Wasserstoffbindungs-Acceptoreffekten zusammensetzen<sup>[59]</sup>. Eine Gleichung, die den Einfluß des Lösungsmittels

berücksichtigt, wurde abgeleitet, unter deren Verwendung die spezielle Korrelation zwischen Geschwindigkeit und Wasserstoffbrücken-Donorfähigkeit des Lösungsmittels bei der aliphatischen Claisen-Umlagerung enthüllt werden konnte. Weiterhin spricht gegen einen ionischen Übergangszustand, daß sekundäre Deuterium-KIEs, die an den Atomen C4 und C6 von Allylvinylether in *m*-Xylool und in Gemischen aus CD<sub>3</sub>OD und D<sub>2</sub>O festgestellt wurden, darauf hinwiesen, daß der Bindungsbruch in wäßrigen Medien nicht weiter fortgeschritten war als in Kohlenwasserstoffen<sup>[60]</sup>.

Die Bedeutung von Wasserstoffbrückenbindungen des Lösungsmittels wurde durch eine 1992 durchgeföhrte Monte-Carlo-Simulation der Auswirkung von Hydratisierungen auf Claisen-Umlagerungen weiter unterstützt. Severance und Jorgensen berechneten, daß der Übergangszustand der Umlagerung von **1** in Wasser besser hydratisiert war als der Reaktand<sup>[61]</sup>, was sich in der um  $3.85 \pm 0.16$  kcal mol<sup>-1</sup> niedrigeren Energie widerspiegelt. Übereinstimmend mit diesem Modell sollte das Carbonylsauerstoffatom von **2** zwei Wasserstoffbrücken bilden. Die Autoren schlugen vor, daß im Übergangszustand durch Wassermoleküle zwei Wasserstoffbrückenbindungen zum Sauerstoffatom des Vinylethers mit einer mittleren Stärke von  $-4.6$  kcal mol<sup>-1</sup> gebildet werden. Dagegen sollte der Reaktand **1** nur eine einzige Wasserstoffbrückenbindung mit einer Stärke von  $-3.4$  kcal mol<sup>-1</sup> aufweisen. Die verstärkte Hydratisierung könnte bei der Claisen-Umlagerung von Allylvinylether in der Gasphase für eine 600 bis 700fache Geschwindigkeitserhöhung verantwortlich sein. Außerdem war die berechnete Beschleunigung nicht auf zwitterionische Zwischenstufen, Kontakt-Ionenpaare oder andere an der C-O-Bindung ablaufende dissoziative Prozesse zurückzuführen. Eine kürzlich auf ab-initio-Niveau durchgeföhrte Simulation mit zwei diskreten Wassermolekülen, führte im wesentlichen zu den gleichen Schlußfolgerungen<sup>[62]</sup>.

So entsteht ein einfaches physikalisches Bild von der Rolle, die die verstärkte Wasserstoffbrückenbindung zwischen Lösungsmittel und Reaktand bei der Geschwindigkeitserhöhung von Claisen-Umlagerungen durch Stabilisierung des Übergangszustands spielt. Außerdem wird mit stärker werdender Wasserstoffbrückenbindung, während der Reaktand sich auf den Übergangszustand zubewegt, die n- $\pi^*$ -Konjugation im Vinylether-Grundzustand (Abb. 1) aufgehoben<sup>[63]</sup>. Es braucht

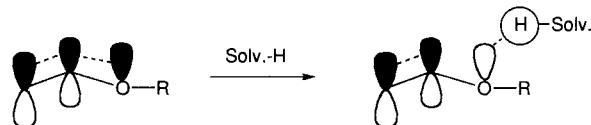


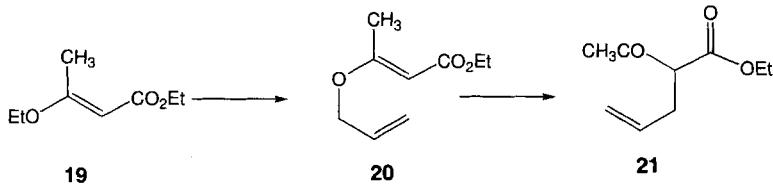
Abb. 1. Aufhebung der n- $\pi^*$ -Konjugation und Anhebung der Grundzustandsenergie von Vinylethern durch Wasserstoffbrückenbildung mit Lösungsmittelmolekülen. Solv. = Solvens.

kein dipolares oder dissoziatives Zwischenprodukt beteiligt zu sein, so daß der Einwand von Gajewski hinsichtlich der Größe der beobachteten Lösungsmittelleffekte berücksichtigt wird<sup>[59, 60]</sup>. Mit bemerkenswerter Voraussicht prophezeiten Severance und Jorgensen: "The results would promote catalyst designs that incorporate two or more hydrogen-bond-donating groups positioned to interact with the oxygen in the transition state." Diese Voraussage wurde mit erstaun-

licher Richtigkeit durch detaillierte Strukturuntersuchungen der aktiven Zentren natürlicher Chorismat-Mutassen von *E. coli* und *B. subtilis*, die kurz danach veröffentlicht wurden, bestätigt.

### 3.2. Chemische Katalyse der Claisen-Umlagerung

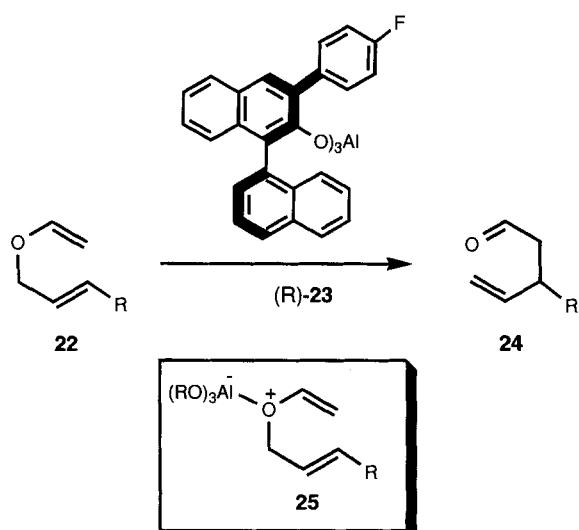
“Catalysis of the Claisen rearrangement is as old as the rearrangement itself.”<sup>[2a]</sup> Es war Ludwig Claisen persönlich, der 1912 entdeckte, daß durch Erhitzen des Allylethers **20** in Gegenwart von Ammoniumchlorid Allylacetessigsäureethylester **21** deutlich schneller gebildet wird (Schema 6)<sup>[11]</sup>. Claisens bemerkens-



Schema 6. Bildung und Umlagerung von *O*-Allylacetessigsäureethylester **20**.

werte Entdeckung war Zufall: NH<sub>4</sub>Cl sollte in einer Austauschreaktion mit Allyalkohol die Bildung von **20** aus **19** katalysieren. Als aber diese Methode durch andere Synthesewege ersetzt wurde, nahm die Verwendung von Ammoniumchlorid sowie das Wissen um dessen Katalysepotential allmählich ab. Allerdings wurde die Wirkung von festem NH<sub>4</sub>Cl in mehreren weiteren aliphatischen Claisen-Umlagerungen erneut erforscht, wobei sich zeigte, daß es ein geringes, aber signifikantes Anwachsen der Umlagerungsgeschwindigkeiten<sup>[64]</sup> bedingt.

Mittlerweile sind einige Brønsted- und Lewis-Säuren und sogar schwache Säuren wie Kieselgel oder Celite<sup>[65]</sup>, die Claisen-Umlagerungen beschleunigen, beschrieben worden. Die Entwicklungen auf diesem Gebiet vor 1984 wurden von Lutz sorgfältig in einem umfassenden Übersichtsartikel dokumentiert<sup>[38]</sup>. Die vielversprechendsten synthetischen Katalysatoren



Schema 7. Chirales (R)-23 katalysiert die Umlagerung von substituierten Allylvinylenthern **22** zu chiralen Aldehyden **24**.

für regio- und stereospezifische Umlagerungen scheinen heute trivale Organylaluminiumreagentien zu sein<sup>[66]</sup>. Vor kurzem hat Yamamoto die chirale, substituierte Tri(naphthoxy)-aluminium-Verbindung (R)-**23** mit einer schüsselförmigen Bindungstasche mit C<sub>3</sub>-Symmetrie synthetisiert (Schema 7), dessen drei *p*-Fluorphenylgruppen eine Seite des Aluminiumzentrums effektiv abschirmen. Der Katalysator (R)-**23** kann bei -78 °C substituierte Allylvinylenether **22** mit einem Enantiomerenüberschuß von bis zu 92 % zu chiralen Aldehyden **24** umlagern<sup>[67]</sup>. Man nimmt an, daß der Komplex (R)-**23**, wie andere Aluminiumbis- und trisphenoxide, in einer sogenannten “ladungsbeschleunigten Umlagerung” mit dem Sauerstoffatom des Vinylathers zu **25** reagiert (Schema 7)<sup>[38]</sup>.

“Ladungsbeschleunigte Umlagerungen” treten auf, wenn die Ladung von Carbanionen oder Carbokationen, die sich in Nachbarstellung zu den Allylpositionen des Übergangszustands befinden, stärker delokalisiert werden<sup>[68–70]</sup>. Es wurde über mehrere solcher Systeme berichtet, die leicht Claisen-Umlagerungen eingehen. Die auftretenden drastischen Geschwindigkeitserhöhungen können mit bekannten Argumenten für die Stabilisierung des Übergangszustands erklärt werden<sup>[38]</sup>. Allerdings sind Zwitterionen wie **25** nicht für solche Ladungsdelokalisierungen geeignet und können deshalb nicht die Geschwindigkeit durch Erniedrigung der Enthalpie des Übergangszustands beschleunigen.

Anstelle von “Ladungsbeschleunigung” kann in Analogie zu den oben beschriebenen Lösungsmittleffekten in wäßrigen Lösungen ein alternativer Mechanismus für Lewis-Säurekatalyse aufgezeichnet werden. So wie die verstärkte Hydratisierung des Übergangszustands von beschleunigten Claisen-Umlagerungen in Wasser könnte auch die Stabilisierung der freien Elektronenpaare durch Komplexierung mit Lewis-Säuren ebenfalls die Umlagerung katalysieren. Quantitative Unterschiede in der Größe der Lösungsmittel- und Katalysator-induzierten Geschwindigkeitserhöhung sind zur Zeit schwierig zu bewerten, es kann aber eine Kombination von Grundzustands- und Übergangszustandseffekten beteiligt sein. Qualitativ betrachtet, können aber sowohl wäßrige Lösungsmittel als auch Lewis-Säurekatalysatoren mit den freien Elektronenpaaren von Sauerstoffatomen wechselwirken, und so die Aktivierungsschwelle für die Umlagerung senken.

### 3.3. Biologische Katalyse der Claisen-Umlagerung

Die Beschleunigung der Umlagerung von **3** durch Chorismat-Mutassen bleibt unter Chemikern und Biochemikern ein ständiger Diskussionspunkt. Allerdings sind, wie die sorgfältige historische Analyse der Claisen-Umlagerung zeigt, die seit 80 Jahren bekannten Deutungen des Mechanismus zum größten Teil von der chemischen Fachwelt ignoriert worden. Während Chorisminsäure lange als Ausnahme betrachtet wurde, da sie sich unter physiologischen Bedingungen so schnell umlagerte, ist nun klar, daß sich viele Allylvinylenether, einschließlich **1**, bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung umlagern. Die Fähigkeit des Enzyms, die Umlagerung von Chorismat-Ionen um den Faktor 10<sup>6</sup> zu beschleunigen, wurde lange als außergewöhnlich angese-

hen. Doch die Katalyse mit trivalenten Aluminiumverbindungen erreicht ebenfalls diese Geschwindigkeitserhöhungen und übertrifft sie in einigen Fällen sogar<sup>[6,7]</sup>. Wie viele andere chemische Reaktionen kann die Claisen-Umlagerung durch viele Lösungsmittel und Katalysatoren beschleunigt werden. Deshalb überraschte es nicht, daß es in der Natur mehrere strukturell verschiedene Lösungen zum Aufbau von Enzymkatalysatoren für die Umlagerung von **3** gibt. Zwei sehr unterschiedliche Enzyme sind schon charakterisiert worden.

Wir haben kürzlich die mit 2.2 Å Auflösung durchgeführte Röntgenstrukturanalyse des N-Terminus von Chorismat-Mutase (Reste 1–113) beschrieben<sup>[11]</sup>, die aus dem bifunktionalen *E. coli*-Chorismat-Mutase-Prephenat-Dehydratase-Enzymkomplex (P-Protein) erhalten werden konnte. Es wurde die Struktur des Komplexes aus dem Mutaserest und dem Inhibitor **26** bestimmt (Abb. 2). Monofunktionale EcCM weist drei

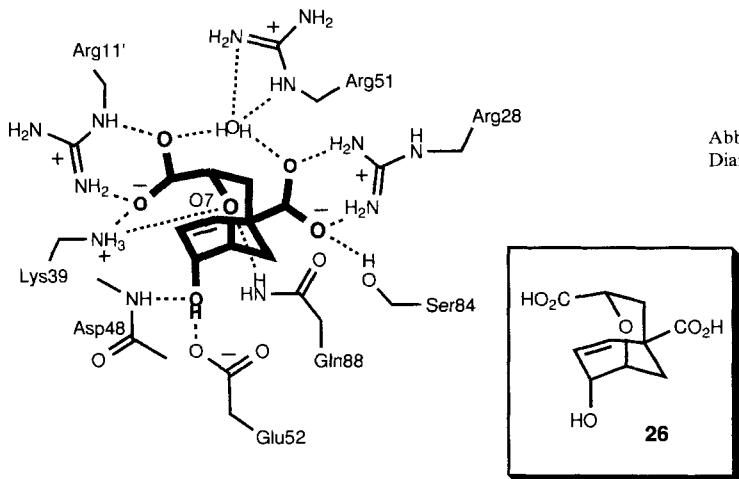


Abb. 2. Aminosäurereste des aktiven Zentrums in EcCM, komplexiert durch das Dianion von **26** (siehe Kasten).

helicale Segmente auf (Reste 6–42, 49–65, 70–100), die das Peptidgerüst in die Form einer 4 zwingen. "Coiled-coil-" und Helix-Helix-Wechselwirkungen zwischen den zwei längsten Segmenten schaffen ein katalytisch wirksames, verlängertes Homodimer, dessen zwei äquivalente ellbogenförmige aktive Zentren hochgeladen und vollständig eingekapselt sind. Obwohl der Zugang zum aktiven Zentrum aus verschiedenen Richtungen möglich ist, wie im Ausgangsenzym erwartet werden könnte, schirmen geladene Arg-, Asp- und Glu-Seitenketten das katalytische Zentrum auf verschiedenen Seiten des Proteins vom Lösungsmittel ab (Abb. 2).

Die hochauflöste Struktur einer an **26** gebundenen monofunktionalen *B. subtilis*-Chorismat-Mutase (BsCM) ähnlicher Größe (127 Reste) ist ebenfalls veröffentlicht worden<sup>[10]</sup>. Während sich die kinetischen Parameter von EcCM und BsCM ähneln, sind sowohl die Aminosäuresequenz als auch die Sekundärstruktur beider Proteine erstaunlich verschieden. Standard-Vergleichsmethoden zeigen weniger als 20% Übereinstimmung der EcCM- und BsCM-Sequenzen. Übereinstimmend haben bekannte Mutasen aus unterschiedlichen Organismen wenige Sequenzübereinstimmungen. Das Peptidrückgrat von BsCM liegt als fünfsträngiges β-Faltblatt gemischt mit einer α-Helix (Reste

18–34) und einer 3<sub>10</sub>-Helix mit zwei Windungen vor. BsCM ist ein symmetrisches Trimer, das eine Pseudo-α,β-Röhre bildet, wobei benachbarte Untereinheiten drei gleichwertige Taschen bilden, die die aktiven Zentren sind. In krassem Gegensatz zu EcCM ist das aktive Zentrum in BsCM offen und für das Lösungsmittel zugänglich (Abb. 3).

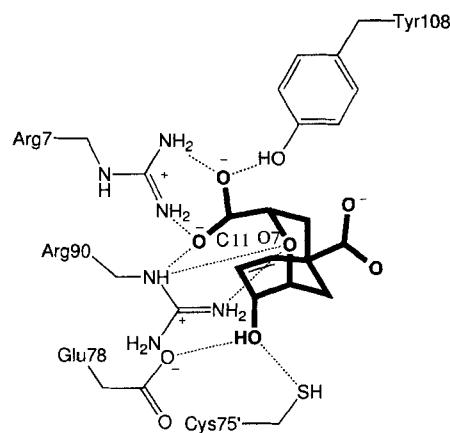


Abb. 3. Aminosäurereste des aktiven Zentrums in BsCM, komplexiert durch das Dianion von **26** (siehe auch Abb. 2).

Vergleicht man die Strukturen der aktiven Zentren von EcCM und BsCM nach Überlagerung der Atome des gebundenen Inhibitors **26**, wird in der hochgeladenen Region, die durch benachbarte, protonierte Reste (Lys 39, Arg 11', Arg 51 in EcCM; Arg 90, Arg 7 in BsCM) gebildet wird, eine Gemeinsamkeit sichtbar<sup>[1,2]</sup>. Die positiv geladenen Seitenketten der Aminosäuren wechselwirken über Wasserstoffbrücken mit den Atomen O7 und C11 des Chorismat-Ions. Neben der Förderung der Enzym-Substrat(ES)-Komplexbildung durch elektrostatische Effekte, sollten die positiv geladenen Reste in EcCM und BsCM Chorismat-Ionen in der für die Umlagerung erforderlichen Sesselkonformation ordnen und festhalten.

Gleichzeitig wird ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffatoms des Vinylathers einer Wasserstoffbrückenbindung zugänglich. Jedes Enzym ist in der Lage, zwei Wasserstoffbrücken mit O7 zu bilden. Dies sind genau die Wasserstoffbrückenbindungen, die Severance und Jorgensen als für das Katalysatordesign bedeutend vorhersagten. Im Fall von EcCM führt die Bildung des ES-Komplexes zu einer Anordnung des Chorismat-Ions, die die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit Lys 39 und Gln 88 ermöglicht. Im Fall von BsCM bildet das Sauerstoffatom des Enolethers zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit Arg 90, um die pericyclische Umlagerung zu katalysieren. Diese Wasserstoffbrücken stabilisieren den Übergangszustand und verringern die Aktivierungsenthalpie der Umlagerung.

So wird ein gemeinsamer Mechanismus für EcCM und BsCM vorgeschlagen, in dem a) benachbarte protonierte Reste der aktiven Zentren die Kontrolle über die Konformation des ES-Komplexes ausüben und b) zusätzlich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Resten der aktiven Zentren und O7 des gebundenen Chorismat-Ions die Umlagerung katalysieren<sup>[1,2]</sup>.

Diese mechanistischen Ideen erklären alle verfügbaren experimentellen Daten der Chorismat-Mutase-Reaktion und stimmen mit der Rolle von chemischen Katalysatoren, wie Lewis-Säuren und Phenolen, bei den in dieser Übersicht abgehandelten einfachen Claisen-Umlagerungen überein.

Es scheint Ironie zu sein, daß Chorismat-Mutase so lange als einzigartig angesehen wurde und daß die Fähigkeit des Enzyms, eine pericyclische Reaktion zu katalysieren, so viel Geheimnis und Verwunderung umgab. Rückblickend lieferten Röntgenstrukturanalysen von BscM- und EcCM-Fragmenten nicht nur die Schlüssel zum Verständnis des Mechanismus der Chorismat-Mutase-katalysierten Umlagerung, sondern halfen auch, die Rolle von Lösungsmitteleffekten bei aliphatischen Claisen-Umlagerungen nachzuweisen. Deshalb muß es der Mühe wert sein, bei der Untersuchung der Auswirkungen des Lösungsmittels auf die Reaktivität Reaktionen zu untersuchen, in denen Enzym-katalysierte Gegenstücke in der Natur durch Röntgenstrukturanalysen neue Einsichten liefern können. Wir hoffen, daß diese Übersicht außerdem das Verständnis der klaren Gemeinsamkeiten von Mechanismus und Katalyse fördert, die die [3,3]-sigmatropen Umlagerungen von Allylvinylethern vereinigen.

*Ich danke für die finanzielle Unterstützung durch ein Stipendium der National Institutes of Health (NIH GM24054).*

Eingegangen am 16. August 1995 [A 131]  
Übersetzt von Dr. Birgit Schenk, Ascheberg-Herbern

- [1] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157.
- [2] Übersichten: a) P. Wipf in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 827; b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; c) S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React.* **1975**, 22, 1.
- [3] W. S. Johnson, L. Werthermaan, W. R. Bartlett, T. J. Brocksam, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
- [4] a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425; b) A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *ibid.* **1969**, 52, 1030.
- [5] a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897; b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *ibid.* **1976**, 98, 2868.
- [6] E. Haslam, *Shikimic Acid Metabolism and Metabolites*, Wiley, New York, **1993**.
- [7] P. R. Andrews, G. D. Smith, I. G. Young, *Biochemistry* **1973**, 12, 3492.
- [8] H. Gorisch, *Biochemistry* **1978**, 17, 3700.
- [9] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3. Aufl., Harper & Row, New York, **1987**, Kap. 10.
- [10] Y.-M. Chook, J. V. Gray, H. Ke, W. N. Lipscomb, *J. Mol. Biol.* **1994**, 240, 476.
- [11] A. Y. Lee, P. A. Karplus, B. Ganem, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3627.
- [12] A. Y. Lee, J. Clardy, J. D. Stewart, B. Ganem, *Chem. and Biol.* **1995**, 2, 195.
- [13] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.
- [14] F. W. Schuler, G. W. Murphys, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3155.
- [15] a) P. Vittorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 1457; b) H. J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1959.
- [16] K. R. Brower, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4370.
- [17] J. W. Ralls, R. E. Lundin, G. F. Bailey, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3521.
- [18] H.-J. Hansen, H. Schmid, *Chem. Br.* **1969**, 5, 111.
- [19] G. Frater, A. Habich, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 335, 1156.
- [20] S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5306.
- [21] C. J. Burrows, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6983.
- [22] S. G. Sogo, T. S. Widlanski, J. H. Hoare, C. E. Grimshaw, G. A. Berchtold, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2701.
- [23] Die gleiche entropische Einschränkung ist bei einem katalytischen Antikörper mit Chorismat-Mutase-Aktivität beobachtet worden: D. Y. Jackson, M. N. Liang, P. A. Bartlett, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 196; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 182.
- [24] a) J. J. Gajewski, N. D. Conrad, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2747; b) J. J. Gajewski, N. D. Conrad, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6693; c) J. J. Gajewski, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 142.
- [25] M. J. S. Dewar, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7127.
- [26] R. L. Vance, N. G. Rondan, K. N. Houk, F. Jensen, W. T. Borden, A. Komornicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314.
- [27] L. Addadi, E. K. Jaffe, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1983**, 22, 4494.
- [28] P. R. Andrews, R. C. Haddon, *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 1921.
- [29] O. Wiest, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7582.
- [30] R. W. Alder, R. Baker, J. M. Brown, *Mechanism in Organic Chemistry*, Wiley, London, **1971**, S. 239.
- [31] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1976**, S. 32.
- [32] D. C. Wigfield, S. Feiner, *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 855.
- [33] D. C. Berndt, *J. Chem. Eng. Data* **1969**, 14, 112.
- [34] P. Heimbach, W. Brenner, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 814; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 800.
- [35] J. C. Trebellas, J. R. Oleckowskii, H. B. Jonassen, *J. Organomet. Chem.* **1966**, 6, 412.
- [36] a) L. E. Overman, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 579; b) L. E. Overman, A. F. Renaldo, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3945.
- [37] R. Hamilton, T. R. B. Mitchell, J. J. Rooney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 456.
- [38] Übersicht: R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205.
- [39] J. V. Gray, D. Eren, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1990**, 29, 8872.
- [40] J. F. Kincaid, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3085.
- [41] W. N. White, D. Gwynn, R. Schlitt, C. Girard, W. Fife, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3271.
- [42] H. L. Goering, R. R. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3277.
- [43] W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2196.
- [44] R. K. Hill, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, **1991**, S. 785.
- [45] E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3253.
- [46] W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3585.
- [47] R. M. Coates, B. D. Rogers, S. J. Hobbs, D. R. Peck, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1160.
- [48] J. J. Gajewski, J. Jurayj, D. R. Kimbrough, M. E. Gande, B. Ganem, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1170.
- [49] K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann, F. Bohlmann, *Ann. Chem.* **1963**, 661, 1.
- [50] W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5277.
- [51] B. W. Metcalf, E. T. Jarvi, J. P. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2861.
- [52] G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba, P. P. Righetti, G. Tacconi, L. Toma, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2165.
- [53] J. J. Gajewski, K. R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1813.
- [54] P. A. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5849.
- [55] A. Lubineau, J. Augé, N. Bellanger, S. Caillebourdin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1631.
- [56] A. B. Chmurny, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4237.
- [57] E. Brandes, P. A. Grieco, J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 515.
- [58] V. J. Shiner, Jr., *ACS Sympos. Ser.* **1975**, 11, 163.
- [59] J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5500.
- [60] J. J. Gajewski, N. L. Brichford, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3165.
- [61] D. L. Severance, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10966.
- [62] M. M. Davidson, I. H. Hillier, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 6748.
- [63] H. Dodziuk, H. von Voithenberg, N. L. Allinger, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2811.
- [64] J. W. Ralls, R. E. Lundin, G. F. Bailey, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3521.
- [65] R. D. H. Murray, M. Sutcliffe, M. Hasegawa, *Tetrahedron* **1975**, 31, 2966.
- [66] K. Nonoshita, H. Banno, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 316.
- [67] K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1165.
- [68] B. K. Carpenter, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1877.
- [69] R. Breslow, J. M. Hoffman, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2111.
- [70] H.-J. Hansen, B. Sutter, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 828.