

der günstigen elektrostatischen Gibbs-Bindungsenergie in Übereinstimmung mit den ΔH° - und ΔS° -Werten enthalpiegesteuert. Die Bindung von PC an McPC603 in Wasser wird hingegen durch einen hydrophoben Effekt gesteuert, da die Desolvatisierung des geladenen Liganden in Wasser den elektrostatischen Beitrag zur Gibbs-Bindungsenergie beträchtlich verringert. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer genauen Abschätzung der Energieverluste, die bei Molekülassoziationen in wässrigem Medium mit der Desolvatation der wechselwirkenden Gruppen verbunden sind^[1,2]. Die Tatsache, daß die elektrostatische Komponente der DOPC-1-Komplexierung in Chloroform und der hydrophobe Beitrag der McPC603-PC-Bindung in Wasser nahezu den gleichen Betrag haben, ist eher zufällig. Allerdings deutet die Zusammensetzung der Gibbs-Energie darauf hin, daß mit einem wasserlöslichen Derivat von **1** beträchtliche, für biologische Anwendungen bedeutsame Affinitäten in Wasser erzielt werden können, da die hydrophoben und elektrostatischen Beiträge zur Gibbs-Bindungsenergie ähnlich groß sein sollten wie die von McPC603. Darüber hinaus sollten die Entropieverluste beim Einfrieren von Torsionsfreiheitsgraden bei beiden Rezeptoren nahezu gleich groß sein.

Wir konnten also zeigen, daß ein synthetischer, nicht-peptidischer Rezeptor mit den Bindungseigenschaften eines vollständigen Antikörpers durch Nachahmung der wichtigsten Wechselwirkungen, die kristallstrukturanalytisch an einem Hapten-Antikörper-Komplex festgestellt werden können, entwickelt werden kann. Durch Einbindung geeigneter synthetischer Reaktionszentren in die Bindungsstelle sollten so neue Wege für die Forschung auf dem Gebiet der Antikörper- und Enzymmimetica eröffnet werden.

Eingegangen am 29. Januar,
veränderte Fassung am 10. April 1996 [Z 8767]

Stichworte: Calixarene · Moleküldynamiksimulationen · Molekulare Erkennung · Phospholipide

- [1] a) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391; b) J. D. Stewart, L. J. Liotta, S. J. Benkovic, *ibid.* **1993**, *26*, 396; c) D. Hilvert, *ibid.* **1993**, *26*, 552; M. R. Haynes, E. A. Stura, D. Hilvert, I. A. Wilson, *Science* **1994**, *263*, 646; d) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *ibid.* **1995**, *269*, 1835.
- [2] Kristallstrukturuntersuchungen: a) D. M. Segal, E. A. Padlan, G. H. Cohen, S. Rudikoff, M. Potter, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 4298; b) Y. Satow, G. H. Cohen, E. A. Padlan, D. R. Davies, *J. Mol. Biol.* **1986**, *190*, 593.
- [3] Zu Bindungsstudien siehe: a) S. Rudikoff, M. Potter, D. M. Segal, E. A. Padlan, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1972**, *66*, 3689; b) A. Skerra, A. Plückthun, *Science* **1988**, *240*, 1038; c) R. Glockshuber, J. Stadlmüller, A. Plückthun, *Biochemistry* **1991**, *30*, 3049.
- [4] a) J. Novotny, R. E. Brucolieri, F. A. Saul, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4735; b) F. S. Lee, Z.-T. Chu, M. B. Bolger, A. Warshel, *Prot. Eng.* **1992**, *5*, 215. Zu Kation- π -Wechselwirkungen in synthetischen Modellverbindungen mit aromatischen Einheiten siehe c) D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163, zit. Lit.; d) K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1993**, 205; M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5517; e) J.-M. Lehn, R. Meric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari, J. Vicens, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 97; f) A. Casnati, P. Jacopozzi, A. Pochini, F. Uguzzoli, R. Cacciapaglia, L. Mandolini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 591.
- [5] J. de Mendoza, M. Carramolino, F. Cuevas, P. M. Nieto, P. Prados, D. N. Reinhardt, W. Verboom, R. Ungaro, A. Casnati, *Synthesis* **1994**, 47.
- [6] W. Peschke, P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, P. Bissinger, A. Schier, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1039.
- [7] Der gegensätzliche Effekt der Komplexierung auf die chemischen Verschiebungen der beiden NH-Protonen stimmt mit der Annahme überein, daß nur das proximale NH-Proton Wasserstoffbrückenbindungen zur Phosphatgruppe bildet. Signifikante Tieffeldverschiebungen wurden mit Guanidinium-Ionen festgestellt, in denen das Chlorid-Gegenion durch Carboxylat- oder Phosphat-Ionen ausgetauscht wurde: a) A. Echavarren, A. Galán, J. M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994; b) A. Galán, E. Pueyo, A. Salmerón, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1830.

- [8] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372.
- [9] MD-Simulationen wurden mit dem Programm paket AMBER 4.0 (UCSF, 1991) durchgeführt. Für Chloroform wurden OPLS-Parameter benutzt. Alle aus NOE-Daten ermittelten Abstände blieben während der Simulation innerhalb der erwarteten Schwankungen konstant. Die energieminiimierte, gemittelte Struktur wurde als Struktur von DOPC-1 in Lösung zur Berechnung der einzelnen Energiebeiträge gewählt. Einzelheiten zu diesen Rechnungen werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [10] Die direkte NMR-spektroskopisch verfolgte Titration von **1** mit DOPC in CDCl_3 führt bei einem Verhältnis von 1:1 zu einer vollständigen Sättigung ($K_{\text{ass}} > 50\,000 \text{ M}^{-1}$). Die Bindungsstärke wurde daher UV-spektroskopisch in CHCl_3 in Konkurrenz zum Tetraethylammoniumsalz von Methylorange ($K_{\text{ass}} = 21\,000 \pm 1000 \text{ M}^{-1}$) bestimmt. Untersuchungen an CPK-Modellen deuten darauf hin, daß die Sulfonatgruppe des Farbstoffs an die Guanidiniumgruppe von **1** binden und der Rest des Moleküls leicht in der Cavität des Calixarens eingeschlossen werden kann.
- [11] D. H. Williams, M. S. Searle, J. P. Mackay, U. Gerhard, R. A. Maplestone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1172.
- [12] a) K. A. Sharp, B. Honig, *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **1990**, *19*, 301; b) J. Novotny, K. A. Sharp, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1992**, *58*, 203; c) B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, *68*, 1144.
- [13] A. Nicholls, B. Honig, *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 435.
- [14] B. Lee, F. M. Richards, *J. Mol. Biol.* **1971**, *55*, 379.

Übergangsmetall-induzierte Radikalreaktionen als einfacher Zugang zu 2-C-Analoga von Kohlenhydraten**

Torsten Linker*, Klaus Hartmann, Thomas Sommermann, Dieter Scheutzwolf und Elfriede Ruckdeschel

Professor Siegfried Hünig zum 75. Geburtstag gewidmet

C-Disaccharide, bei denen eine Methylengruppe das Glycid-Sauerstoffatom ersetzt, sind eine interessante Substanzklasse^[1]. In den letzten Jahren wurden die Konformationen dieser Oligosaccharid-Analoga intensiv untersucht^[2]. Neben ioni-schen^[1a-d, 2] und enzymatischen^[1e] Verfahren haben sich besonders Radikalreaktionen^[3] zur Darstellung von C-Disacchariden bewährt, wobei C-Analoga von Monosacchariden als Edukte bei den Syntheserouten dienen. Während sich Kohlenstoffsubstituenten am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten (C-Glycoside) leicht einführen lassen^[4], erfordern C-Funktionalisierungen an anderen Positionen mehrere Reaktionsstufen^[2, 5] oder den Einsatz von toxischen Zinn- und Quecksilber-verbindungen^[6]. Wir berichten hier über eine einfache Synthese von 2-C-Analoga von D-Glucose, die sich durch leicht zugängliche Edukte auszeichnet.

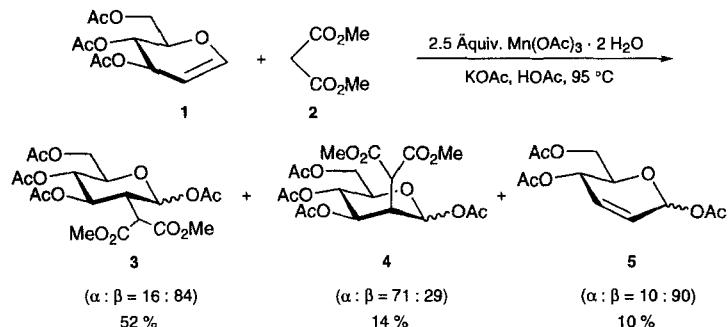
Glycale können im Multigrammstab dargestellt und in vielfältiger Weise funktionalisiert werden. Zu den wichtigsten Reaktionen zählen Epoxidierungen, Cycloadditionen und die Einführung von Heteroatomen in der 2-Position^[7]. Allerdings wurde das Synthesepotential von Glycalen bisher nicht für in-

[*] Dr. T. Linker, K. Hartmann, T. Sommermann
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606
E-mail: linker@chemie.uni-wuerzburg.de

Dr. D. Scheutzwolf, E. Ruckdeschel
NMR-Abteilung, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

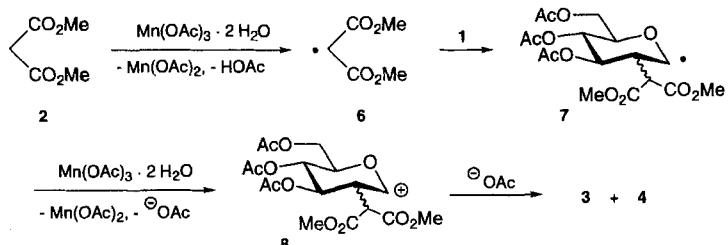
[**] Übergangsmetall-induzierte Radikalreaktionen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Li 556/3-1, SFB 347 „Selektive Reaktionen Metall-aktivierter Moleküle“) und der Volkswagen-Stiftung gefördert. Wir danken Prof. W. Adam für seine Unterstützung. – 2. Mitteilung: [8b].

termolekulare Additionen von C-Radikalen genutzt. Im Rahmen unserer Untersuchungen zu Mangan(III)-induzierten Radikalreaktionen^[8], interessierte uns deshalb die Umsetzung von Tri-O-acetyl-D-glucal 1 mit Malonsäuredimethylester 2 und Mangan(III)-acetat-Dihydrat (Schema 1).



Schema 1. Mangan(III)-induzierte radikalische Addition von Malonsäuredimethylester 2 an Tri-O-acetyl-D-glucal 1.

Tatsächlich entstehen die C-C-Verknüpfungsprodukte 3 und 4 hoch regioselektiv in 66 % Ausbeute. Als Nebenprodukte werden durch säurekatalysierte Ferrier-Umlagerung^[9] die ungesättigten Kohlenhydrate 5 gebildet, die sich durch Säulenchromatographie leicht von den gewünschten Produkten trennen lassen. Die Konfiguration der als Diastereomerengemisch erhaltenen C-Analoga 3 und 4 wurde durch Zuordnung aller Ringprotonen mit Hilfe von 600-MHz-1D-TOCSY-NMR-Spektren^[10] ermittelt. Die Produktverteilung und Regioselektivität kann durch den in Schema 2 gezeigten Mechanismus erklärt

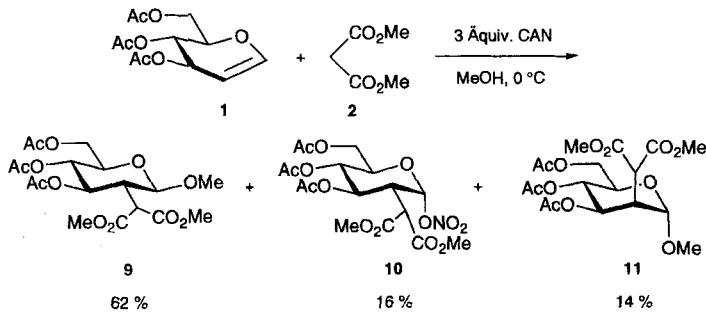


Schema 2. Mechanismus der Mangan(III)-induzierten radikalischen Addition von Malonsäuredimethylester 2 an Tri-O-acetyl-D-glucal 1.

werden. Im ersten Schritt entstehen aus Malonsäuredimethylester 2 und Mangan(III)-acetat-Dihydrat über einen Inner-sphäre-Elektronentransfer die Malonylradikale 6^[11], die mit Tri-O-acetyl-D-glucal 1 zu den Adduktradikalen 7 reagieren. Oxidation durch ein weiteres Äquivalent Mangan(III) führt zu den Kationen 8, die vom Lösungsmittel Essigsäure schließlich zu den Produkten 3 und 4 abgefangen werden. Aufgrund der elektrophilen Eigenschaften von Malonylradikalen^[12], erfolgt die Addition orbitalkontrolliert und hoch regioselektiv an der 2-Position. Die bevorzugte Bildung der *gluco*-konfigurierten Produkte ist auf den Angriff *trans* zur Estergruppe in der 3-Position zurückzuführen und steht in Einklang mit Cycloadditionen an Glucal^[7c–e]. Die gleichen Effekte kommen vermutlich am anomeren Zentrum zum Tragen, wobei hier der Malonylsubstituent die Reaktion steuert, so daß die β -*gluco*- und α -*manno*-Isomere überwiegen.

Um die unerwünschte Bildung der Umlagerungsprodukte 5 zu unterdrücken, untersuchten wir radikalische Additionen mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN), die sich durch mildere Reak-

tionsbedingungen auszeichnen^[13]. Sowohl für Mangan(III) als auch für Cer(IV) sind zahlreiche Beispiele für die Generierung von elektrophilen C-Radikalen bekannt^[11]. Allerdings wurden Additionen solcher Radikale in der Kohlenhydratchemie noch nicht eingesetzt. Tatsächlich addiert Malonsäuredimethylester 2 an Tri-O-acetyl-D-glucal 1 bereits bei 0 °C überraschend glatt, wobei die Bildung der Umlagerungsprodukte 5 vollständig unterdrückt wird (Schema 3).



Schema 3. Cer(IV)-induzierte radikalische Addition von Malonsäuredimethylester 2 an Tri-O-acetyl-D-glucal 1.

Die Stereozentren in 1- und 2-Position werden zudem mit höherer Selektivität aufgebaut, was auf die im Vergleich zu Mangan(III) deutlich niedrigere Reaktionstemperatur zurückzuführen ist. Die Methylglycoside 9 und 11 entstehen durch Abfangen der intermedial gebildeten Kationen 8 (Schema 2) mit Methanol, während das Nitrat 10 aus einem Ligandentransfer mit CAN resultiert^[13]. Dies liefert auch einen Erklärungsansatz für die ausschließliche Bildung des α -Anomers 10, da eine Koordination mit dem Übergangsmetall bis zur Stufe der Adduktradikale angenommen wird^[14] und somit der Ligandentransfer *cis* zur 2-Position erfolgen sollte. Ein weiterer Vorteil der Cer(IV)-induzierten Reaktion besteht in der einfachen chromatographischen Trennung der beiden *gluco*-konfigurierten Hauptprodukten, die jeweils in analysenreiner Form erhalten werden.

Zusammenfassend liefern die hier beschriebenen Übergangsmetall-induzierten radikalischen Additionen einen einfachen Zugang zu 2-C-Analoga von D-Glucose. Da sich für solche Reaktionen eine breite Palette an Vorläufern anbietet und Malonester nach Deprotonierung leicht an Glycosylhalogenide addiert werden können^[4a], sollten sich interessante Perspektiven zur Synthese von C-Disacchariden eröffnen.

Experimentelles

Eine Lösung von 1.36 g (5.0 mmol) Tri-O-acetyl-D-glucal 1 und 6.61 g (50 mmol) Malonsäuredimethylester 2 in 10 mL Methanol wird unter Argon auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb von 4 h eine Lösung von 8.22 g (15 mmol) Cer(IV)-ammoniumnitrat in 30 mL Methanol zu, röhrt noch 30 min bei 0 °C und versetzt mit 200 mL einer eiskalten verdünnten Natriumthiosulfatlösung. Es wird mit 4 × 80 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Natriumsulfat) und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Nach Entfernen von überschüssigem Malonsäuredimethylester bei 0.01 mbar liefert Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 7:3 → 5:5) 370 mg (16%) 10, 1.35 g (62%) 9 und 350 mg (16%) 11, das noch mit wenig 9 verunreinigt ist.

⁹: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.98, 1.99, 2.06 (3 s, 3H, OAc), 2.57 (ddd, J = 11.6, 8.6, 3.6 Hz, 1H, 2-H), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 7-H), 3.69 (ddd, J = 10.0, 4.6, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 3.70, 3.73 (2s, 3H, CO₂Me), 4.10 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H, 6-H), 4.28 (dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H, 6'-H), 4.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 1-H), 4.98 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H, 4-H), 5.27 (dd, J = 11.6, 9.0 Hz, 1H, 3-H). ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 20.5, 20.6, 20.7 (3q, OAc), 46.3, 48.0 (2d, C-2, C-7), 52.4, 52.5 (2q, CO₂Me), 57.5 (q, OMe), 62.2 (t, C-6), 69.8, 71.3, 71.6 (3d, C-3, C-4, C-5), 101.6 (d, C-1), 168.2, 168.5, 169.7, 170.0, 170.7 (5s, OAc, CO₂Me). Schmp. 101 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = -6.9 (c = 1.08, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₈H₂₆O₁₂: C 49.77, H 6.03; gef.: C 49.51, H 5.92.

10: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.01, 2.03, 2.10 (3 s, 3 H, OAc), 3.09 (ddd, J = 12.0, 6.1, 3.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.58 (d, J = 6.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.76, 3.78 (2 s, 3 H, CO₂Me), 4.08 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.17 (ddd, J = 10.3, 4.0, 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 4.33 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 1 H, 6'-H), 5.07 (dd, J = 10.3, 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.45 (dd, J = 12.0, 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.70 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, 1-H). ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 20.4, 20.5, 20.6 (3 q, OAc), 42.1, 49.1 (2 d, C-2, C-7), 53.0, 53.2 (2 q, CO₂Me), 61.3 (t, C-6), 68.9, 69.4, 70.3 (3 d, C-3, C-4, C-5), 97.3 (d, C-1), 167.2, 167.4, 169.5, 169.7, 170.5 (5 s, OAc, CO₂Me). Sirup, [α]_D²⁰ = +138.7 (c = 0.86, CHCl₃). Anal. ber. für C₁₇H₂₃NO₄: C 43.88, H 4.98, N 3.01; gef.: C 44.12, H 5.14, N 2.79.

Eingegangen am 1. April 1996 [Z 8989]

Stichworte: Cerverbindungen · Kohlenhydrate · Manganverbindungen · Radikalreaktionen

- [1] a) D. Rouzaud, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1353–1354; b) S. Hanessian, M. Martin, R. C. Desai, *ibid.* **1986**, 926–927; c) H. Dietrich, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 975–981; d) R. W. Armstrong, D. P. Sutherlin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7743–7746; e) O. Eyrisch, W.-D. Fessner, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1738–1740; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1639–1641.
- [2] a) Y. Wang, S. A. Babirad, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 468–481; b) Y. Wang, P. G. Goekjian, D. M. Ryckman, W. H. Miller, S. A. Babirad, Y. Kishi, *ibid.* **1992**, 57, 482–489; c) J.-F. Espinosa, H. Dietrich, M. Martin-Lomas, R. R. Schmidt, J. Jiménez-Barbero, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1467–1470.
- [3] a) B. Giese, T. Witzel, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 459–460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 450–451; b) B. Giese, M. Hoch, C. Lamberth, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1375–1378; c) A. Chénédé, E. Perrin, E. D. Rekai, P. Sinaÿ, *Synlett* **1994**, 420–422; d) R. Ferritto, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3517–3518.
- [4] Übersichten: a) S. Hanessian, A. G. Pernet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 111–188; b) M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545–8599.
- [5] a) R. H. Hall, K. Bischofberger, A. J. Brink, O. G. de Villiers, A. Jordaan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 781–786; b) B. Fraser-Reid, L. Magdzinski, B. F. Molino, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4495–4504.
- [6] a) B. Giese, J. A. González-Goméz, T. Witzel, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 51–52; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 69–70; b) B. Giese, K. Gröniger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2743–2764; c) M. E. Jung, S. W. T. Choe, *ibid.* **1993**, 34, 6247–6250.
- [7] Ausgewählte Beispiele für Additionen an Glycale: a) J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696–698; b) R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1244–1251; c) M. Chmielewski, Z. Kaluza, C. Belzecki, P. Salanski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4797–4800; d) R. L. Halcomb, S. J. Danishesky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6661–6666; e) C. M. Timmers, M. A. Leeuwenburgh, J. C. Verheijen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 49–52.
- [8] a) U. Linker, B. Kersten, T. Linker, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9917–9926; b) T. Linker, B. Kersten, U. Linker, K. Peters, E.-M. Peters, H.-G. von Schnerring, *Syndett* **1996**, 468–470.
- [9] a) R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 581–586; b) R. D. Dawe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1180–1181; c) K. Inaba, S. Matsumura, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1991**, 485–488.
- [10] a) H. Kessler, H. Oschkinat, C. Griesinger, W. Bermel, *J. Magn. Reson.* **1986**, 70, 106–133; b) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1993**, S. 375.
- [11] Übersichten zu Übergangsmetall-induzierten Radikalreaktionen: a) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519–564; b) P. I. Dalko, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7579–7653; c) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339–363.
- [12] a) B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 771–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753–764; b) *ibid.* **1985**, 97, 555–567 bzw. **1985**, 24, 553–565.
- [13] a) A. Citterio, L. Pesce, R. Sebastian, R. Santi, *Synthesis* **1990**, 142–144; b) E. Baciocchi, R. Ruzziconi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4772–4778; c) V. Nair, J. Mathew, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1881–1882.
- [14] a) B. B. Snider, J. J. Patricia, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137–2143; b) K. Narasaka, K. Iwakura, T. Okauchi, *Chem. Lett.* **1991**, 423–426; c) R. Warsinsky, E. Steckhan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2027–2037.

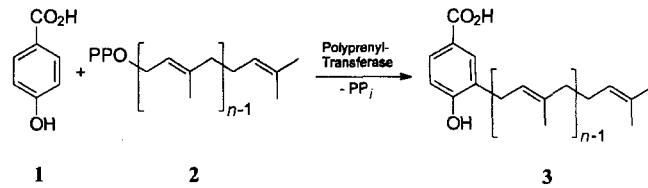
Prenylierung von Benzoesäurederivaten, katalysiert durch eine Transferase aus *Escherichia coli*-Überproduzenten: Verfahrensentwicklung und Substratspezifität**

Ludger Wessjohann* und Bernd Sontag

Enzymkatalysierte Reaktionen bieten außer den naheliegenden Vorteilen ihrer Chemo-, Regio- und Stereoselektivität vor allem Möglichkeiten, Reaktionen unter besonders milden Bedingungen, in Wasser und auch im Mikromausstab reproduzierbar durchzuführen^[1–4]. Hierbei sind besonders Reaktionen wertvoll, für die es keine klassischen Verfahren gibt. Wegen ihrer guten Verfügbarkeit gehören vor allem Hydrolasen (Peptidasen, Lipasen, Esterasen) inzwischen zum Standardrepertoire der organischen Synthese^[1b, d], während enzymkatalysierte C-C-Verknüpfungen^[1c, 2] bislang kaum breite Anwendung finden. Lediglich die durch Oxy-nitrilasen^[3] katalysierte Cyanhydrinreaktion konnte sich etablieren. Bei komplexeren C-C-Verknüpfungen richtete sich das Augenmerk dagegen hauptsächlich auf Aldolasen^[1c, 2, 4].

Der Einsatz von Prenyl-Transferasen in der Chemie ist bisher kaum beschrieben worden^[5]. Das mag daran liegen, daß sie überwiegend membrangebunden sind^[6–8] und damit gewöhnlich schwerer zugänglich, weniger stabil und schlechter charakterisierbar als globuläre Enzyme. Eine bedeutende Gruppe dieser Enzyme katalysiert die Prenylierung in der *ortho*-Stellung von Phenolen wie 4-Hydroxybenzoesäure (PHB) und damit einen Schlüsselschritt in der Synthese von biologisch aktiven Verbindungen wie Ubichinon^[9] und Vitamin E^[10] sowie von vielen Sekundärstoffwechselprodukten, darunter das japanische Arznei- und Färbemittel Shikonin^[8, 11, 12], das anti-HIV-aktive Conocurvon^[13], Bovichinone^[14, 15], Tridentochinon^[15–17] und andere^[18, 19].

Wir beschreiben hier die regioselektive Prenylierung von Benzoesäurederivaten mit einer sehr stabilen und leicht zugänglichen Transferase, die erstmals 1972 von Young et al.^[20] in zellfreien Extrakten von *Escherichia coli* entdeckt worden ist und in vivo sehr wahrscheinlich die in Schema 1 dargestellte Reaktion (mit n = 8) katalysiert^[21], einen Teilschritt der Ubichinonbiosynthese^[6, 22]. Dieses Enzym ist demnach eine Poly-prenyldiphosphat:4-Hydroxybenzoat-Poly-prenyl-Transferase. Vor kurzem gelang es Heide et al.^[23, 24], das korrespondierende Gen



Schema 1. Prenylierung von 4-Hydroxybenzoic acid (PP = Pyrophosphat, n = 1–12).

[*] Dr. L. A. Wessjohann, B. Sontag

Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/5902-483
E-mail: law@org.chemie.uni-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Den Firmen Bayer AG und BASF AG danken wir für Chemikalien- und Gerätespenden. Prof. Dr. L. Heide danken wir herzlich für die Überlassung der Bakterienstämme, Dr. K. Severin, Dr. M. Melzer und Frau Dr. T. Kutchan für Hilfestellung bei molekulärbiologischen und mikrobiologischen Fragestellungen sowie Prof. Dr. W. Steglich, Prof. Dr. M. Zenk und Dr. G. Grell für die Nutzung ihrer Geräte und Räumlichkeiten.