

- [18] Beispiele: Polyamid-Liganden: M. E. Parks, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6153; J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1996**, *382*, 559; Polysaccharid-Liganden: K. C. Nicolaou, K. Ajito, H. Komatsu, B. M. Smith, T. Li, M. G. Egan, L. Gomez-Paloma, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 576; synthetische DNA-bindende Peptide: M. Pellegrini, R. H. Ebright, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5831.
- [19] Übersichtsartikel zur Rasterkraft(AFM)- und Rastertunnelmikroskopie: H. G. Hansma, J. H. Hoh, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, *23*, 115; Y. L. Lyubchenko, B. L. Jacobs, S. M. Lindsay, A. Stasiak, *Scanning Microsc.* **1995**, *9*, 705; Mikromanipulation von Nucleinsäuren durch AFM: D. M. Jondle, L. Ambrosio, J. Vesenka, E. Henderson, *Chromosome Res.* **1995**, *3*, 239; W.-L. Shaiu, D. D. Larson, J. Vesenka, E. Henderson, *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 99.
- [20] E. D. A. Stemp, M. R. Arkin, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2375; T. J. Meade, J. F. Kayem, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 353.

## Integrinantagonisten und andere niedermolekulare Verbindungen als Inhibitoren der Angiogenese – neue Wirkstoffe in der Tumorthерапie\*\*

Athanassios Giannis\* und Frank Rübsam

Die Angiogenese (Neovascularisation) ist der Prozeß der Bildung neuer Blutkapillaren aus einem bereits existierenden Blutgefäß. Sie ist von fundamentaler Bedeutung bei physiologischen und pathologischen Vorgängen, z. B. bei Embryonalentwicklung, Wundheilung, chronischen Entzündungen und malignen Prozessen.<sup>[1]</sup> Da für das Tumorwachstum eine adäquate Blutversorgung notwendig ist, wurde von Folkman Anfang der siebziger Jahre die Ansicht vertreten, daß Angiogenese-Inhibitoren ein Potential in der Krebstherapie aufweisen.<sup>[2]</sup> Nachfolgende Untersuchungen ergaben, daß nicht nur das Tumorwachstum, sondern auch die Metastasenbildung von der Angiogenese abhängt.<sup>[3]</sup> In den letzten Jahren wurden viele endogene Regulatoren der Angiogenese isoliert und identifiziert. Zu den wichtigen positiven Regulatoren zählen Wachstumsfaktoren wie der Fibroblastenwachstumsfaktor (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), der Wachstumsfaktor für das vasculäre Endothel (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) und der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ein weiteres Protein, das den Fortschritt der Neovascularisation auf verschiedenen Stufen kontrolliert, stammt von den Endothelzellen (secreted protein, acidic, cysteine-rich, SPARC); die Proteolyse von SPARC führt zu Fragmenten, die die Sequenz Gly-His-Lys enthalten und sowohl in vivo als auch in vitro die Angiogenese stimulieren.<sup>[4]</sup> Zu den negativen Regulatoren gehören unter anderem Thrombospondin 1, Angiostatin, Thrombozytenfaktor 4 und Interferon  $\alpha$ . Der komplexe Prozeß der Angiogenese umfaßt folgende Phasen (Abb. 1): a) Aktivierung von Endothelzellen (EC) und Perizyten durch die Wachstumsfaktoren, b) Abbau der Basalmembran des Blutgefäßes durch Proteininasen (Collagenasen, Plasminogen-Aktivator), c) Migration (und Proliferation) von EC und Perizyten in Richtung des angiogenen Stimulus, d) Bildung eines neuen Kapillarlumens, e) Auftreten von Perizyten

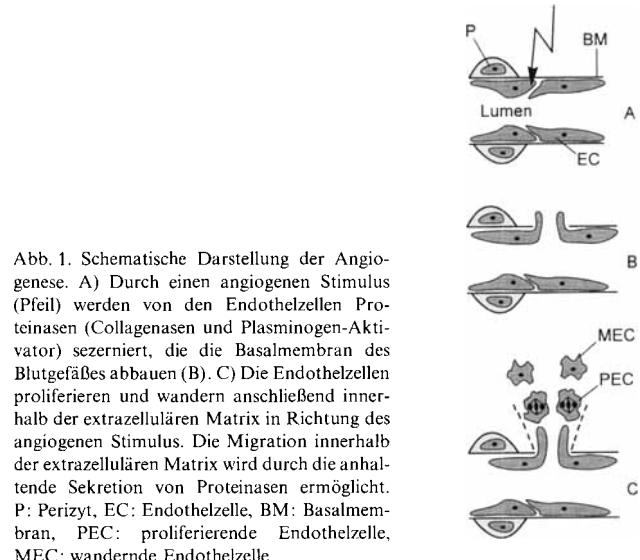


Abb. 1. Schematische Darstellung der Angiogenese. A) Durch einen angiogenen Stimulus (Pfeil) werden von den Endothelzellen Proteininasen (Collagenasen und Plasminogen-Aktivator) sezerniert, die die Basalmembran des Blutgefäßes abbauen (B). C) Die Endothelzellen proliferieren und wandern anschließend innerhalb der extrazellulären Matrix in Richtung des angiogenen Stimulus. Die Migration innerhalb der extrazellulären Matrix wird durch die anhaltende Sekretion von Proteininasen ermöglicht. P: Perizyt, EC: Endothelzelle, BM: Basalmembran, PEC: proliferierende Endothelzelle, MEC: wandernde Endothelzelle.

um das sich formierende Gefäß, f) Bildung einer neuen Basalmembran, g) Vereinigung der vorderen Enden zweier sich neu bildender Gefäße (Anastomose), so daß der Blutfluß ermöglicht wird.

Beachtliche Fortschritte wurden in den letzten Jahren in der Erforschung der biochemischen Grundlagen der Angiogenese erzielt. Der Mechanismus der Migration von Endothelzellen innerhalb der extrazellulären Matrix wurde eingehend untersucht: So wird die Adhäsion von Endothelzellen an der extrazellulären Matrix durch die Wechselwirkungen des membranständigen Integrins  $\alpha_5\beta_1$  (Vitronectin-Rezeptor) mit der Tripeptidsequenz RGD (Arg-Gly-Asp) vermittelt.<sup>[5]</sup> Die Bindung des in multivalenter Form existierenden Liganden durch das Integrin führt zur Bildung von Integrincluslern<sup>[6]</sup> (Abb. 2). Dadurch wird eine intrazelluläre Signalkaskade initiiert, durch die sowohl die Wanderung der Endothelzellen aufrechterhalten als auch die Zellen vor dem programmierten Zelltod (Apoptosis) geschützt werden. Wird das  $\alpha_5\beta_1$ -Integrin dagegen mit löslichen monovalenten RGD-Liganden oder mit ihren Analoga besetzt,

[\*] Priv.-Doz. Dr. A. Giannis, Dr. F. Rübsam  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn  
Telefax: Int. + 228/73 77 78  
E-mail: giannis@uni-bonn.de  
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gi 204/1-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

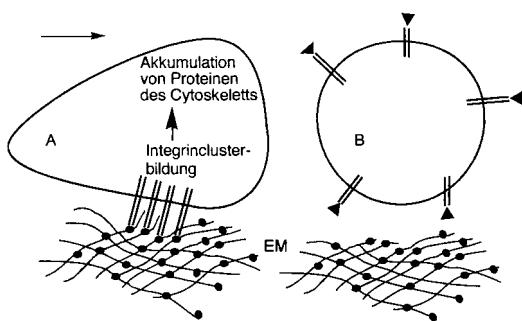


Abb. 2.  $\alpha, \beta_3$ -Integrin und Angiogenese. Durch die Einwirkung von Wachstumsfaktoren auf Endothelzellen wird die Expression des Integrins  $\alpha, \beta_3$  stimuliert. Während der anschließenden Wanderung der Endothelzellen in Richtung des angiogenen Stimulus (Pfeil) bindet das  $\alpha, \beta_3$ -Integrin an die in multivalenter Form existierende RGD-Sequenz der extrazellulären Matrix (EM). Dadurch kommt es zur Aggregation der Integrinrezeptoren auf der Zellmembran (A) und zur intrazellulären Akkumulation von Proteinen des Cytoskeletts wie Talin, Paxillin,  $\alpha$ -Actinin, Tensin, Vinculin und F-Actin. Dies bewirkt die Aufrechterhaltung des Migrationsprozesses, dient als Signal für das Überleben der Endothelzellen und führt zur Bildung eines neuen Blutgefäßes. Die Aufhebung der Integrin-Aggregation durch lösliche monovalente RGD-Analoga (B) führt zum programmierten Zelltod (Apoptose) der wandernden Endothelzellen und somit zur Verhinderung der Gefäßbildung; = Integrin, ● RGD, ▲ RGD-Analogon.

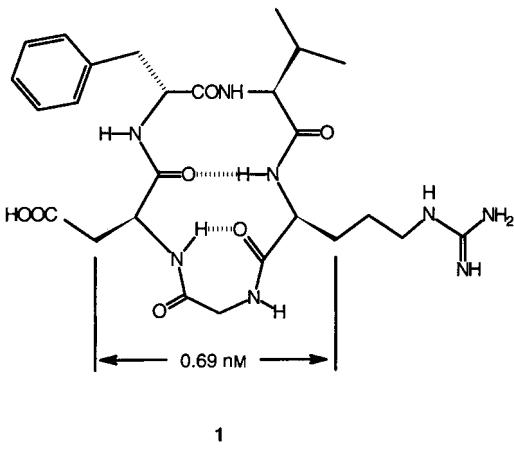
sterben die migrierenden Endothelzellen ab und die Neovaskularisation wird verhindert.

Die RGD-Sequenz ist Teilstruktur von Proteinen der extrazellulären Matrix wie des Vitronectins, Fibronectins, Osteopontins, Thrombospondins und des von-Willebrand-Faktors. Sie kommt auch im Blutprotein Fibrinogen vor, das maßgeblich an der Gerinnung beteiligt ist. Die RGD-Gruppe dient nicht nur als Ligand für das  $\alpha, \beta_3$ -Integrin, sondern auch als Ligand für weitere Integreine, z. B.  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ , sowie für das Thrombozytenintegrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (Fibrinogen-Rezeptor). Die Spezifität der Wechselwirkung ist auf die Kombination der unterschiedlichen Konformationen der RGD-Sequenz in den jeweiligen Proteinen sowie auf Beiträge von Aminosäuresequenzen in der Nähe der RGD-Teilstruktur zurückzuführen.<sup>[7]</sup> Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen ergaben, daß durch minimale Strukturmodifikationen in linearen RGD-haltigen Peptiden (wie Ersatz des Glycins durch Alanin oder des Aspartats durch Glutamat) die Erkennung und Bindung der resultierenden Peptide durch die Integreine verhindert wird.<sup>[8]</sup>

Die Suche nach RGD-Analoga wurde bisher dominiert vom Bedarf an potentiellen, selektiven und oral verfügbaren  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Antagonisten. So wurden Nichtpeptid-RGD-Analoga synthetisiert, die zur Zeit als gerinnungshemmende Agentien klinisch getestet werden.<sup>[9]</sup> Sie sind die ersten klinisch wertvollen Anti-Integreine, durch die ein wichtiger Beitrag zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen geleistet wird. Angesichts dieser beachtlichen Erfolge und der Bedeutung der Angiogenese bei Tumorwachstum und Metastasenbildung suchen zahlreiche Gruppen der pharmazeutischen Industrie und der Universitäten intensiv nach RGD-Analoga, die als Liganden des Endothelzellen-Integrins  $\alpha, \beta_3$  die Angiogenese blockieren können. Inhibitoren der Angiogenese kommen nicht nur als Antikrebsmittel in Betracht, sondern auch als Mittel zur Behandlung von Erkrankungen wie der diabetischen Retinopathie und der Arthritis (führt zur Erblindung bzw. Zerstörung der Gelenke).

Ein großes Problem beim Design von  $\alpha, \beta_3$ -Antagonisten ist das der Selektivität. Ein solcher Antagonist soll eine hohe Affi-

nität zum Vitronectin-Rezeptor haben und darüber hinaus günstige pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen. Langfristiges Ziel ist das Design von potennten, selektiven und (da es notwendig sein wird, die Angiogenese für einen längeren Zeitraum zu blockieren) oral wirksamen Nichtpeptid-Liganden. Entscheidende Beiträge zum Verständnis der RGD- $\alpha, \beta_3$ -Wechselwirkung und damit zur Entwicklung solcher Wirkstoffe lieferte die Arbeitsgruppe von Kessler. Bereits 1991 wurde die RGD-Sequenz in verschiedene Cyclopeptide inkorporiert und deren Affinität und Selektivität gegenüber Integrinen untersucht.<sup>[10]</sup> Das Cyclopentapeptid *cyclo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val)* (c(RGDFV)) 1 erwies sich als potenter und selektiver  $\alpha, \beta_3$ -Ligand.



1

Der  $IC_{50}$ -Wert für die Bindung von 1 sowohl an lösliches als auch an immobilisiertes  $\alpha, \beta_3$ -Integrin beträgt 50 nM.<sup>[11]</sup> Seine Affinität zu diesem Integrin ist somit ähnlich der des endogenen Liganden Vitronectin ( $IC_{50} = 25$  nM). In der Verbindung 1 bildet die RGD-Sequenz eine  $\gamma$ -Schleife mit Glycin in der zentralen Position. So werden, gemäß NMR-spektroskopischer Untersuchungen in Lösung, die Seitenketten des Arginins und des Aspartats parallel ausgerichtet. Die D-Aminosäure nimmt erwartungsgemäß die i + 1-Position einer  $\beta$ II'-Schleife ein. Der NMR-spektroskopisch ermittelte Abstand zwischen den  $\beta$ -C-Atomen der Asp- und Arg-Seitenketten in 1 liegt bei ca. 0.69 nm. Er ist damit wesentlich kürzer als der Abstand, der für die Erkennung durch den Fibrinogen-Rezeptor als optimal gilt (0.75–0.85 nm). Diese Ergebnisse wurden durch Bach et al. bestätigt.<sup>[12]</sup> Kürzlich synthetisierten Kessler et al. alle Stereoisomere des Peptids 1 sowie die seiner retro-Sequenz (32 Peptide).<sup>[13]</sup> Ein wichtiges Ergebnis der anschließenden biochemischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen ist, daß die retro-inverso-Verbindung c(vFdGr) eine drastisch verminderte Affinität zum  $\alpha, \beta_3$ -Integrin aufweist, da sie eine andere Konformation hat als 1. Noch wichtiger ist allerdings, daß ein anderes Peptid, c(VfdGr), trotz gleicher Orientierung aller Seitenketten wie Peptid 1 fast keine Affinität zum Vitronectin-Rezeptor aufweist, d. h. nicht nur die Seitenketten, sondern auch das Peptidrückgrat (durch die Bildung mindestens einer Wasserstoffbrücke) ist an der Rezeptorbindung beteiligt. In der gleichen Studie wurde nachgewiesen, daß für die biologische Aktivität von 1 eine voluminöse, lipophile Seitenkette an der Position 4 (D-Phe) notwendig ist. Dagegen kann der L-Valinrest durch jede beliebige Aminosäure ersetzt werden.

Die Eignung von **1** als Angiogeneseblocker wurde durch Untersuchungen von Brooks et al. belegt.<sup>[15]</sup> Die Autoren implantierten humanes Tumorgewebe (Melanom) auf die Chorioallantoismembran (CAM) von zehn Tage alten Hühnerembryonen. Durch die Implantation wird tumorbedingt die Angiogenese initiiert (durch Expression des Integrins  $\alpha_5\beta_3$  auf Endothelzellen) und das Tumorgewebe mit Blutgefäßen versorgt. Nach 24 h wurde eine einzige Dosis des Peptids **1** (300 mg pro 100 mL) intravenös appliziert, was nach weiteren zwei Tagen zur Unterbrechung der Neovascularisation im Tumorgewebe führte. Ein Kontrollpeptid *cyclo(Arg-Ala-Asp-D-Phe-Val)* hatte keinen Einfluß auf das Wachstum neuer Blutgefäße. Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch Gabe monoklonaler Antikörper gegen das  $\alpha_5\beta_3$ -Integrin erhalten. Hierbei fand auch die Regression (Rückbildung) von unterschiedlichen, auf die CAM implantierten Tumoren statt. Die Behandlung hatte keinen Einfluß auf bereits existierende Gefäße der CAM. Durch diese Studien wird erstmalig nachgewiesen, daß  $\alpha_5\beta_3$ -Antagonisten ein Potential aufweisen in der Therapie von malignen Erkrankungen und in der von Erkrankungen, für die eine übermäßige Angiogenese charakteristisch ist. Die antiangiogene Therapie wird im allgemeinen gut toleriert, hat nur eine geringe Toxizität zur Folge, und es entwickelt sich keine Resistenz. Dabei wurden unter anderem der Thrombozytenfaktor 4 sowie der Pilzmetabolit Fumagillin **2** (Schema 1) und sein synthetisches Derivat AGM-1470 (oder TNP-470) **3** eingesetzt, welches der potenteste niedermolekulare Inhibitor der Angiogenese ist ( $IC_{50} = 10 \text{ pg pro mL}$ ).<sup>[14]</sup> Die angioinhibitorische Wirkung von AGM-1470 be-

ruht zum Teil auf der Hemmung von Cyclin-abhängigen Kinasen in Endothelzellen.<sup>[15]</sup>

Ein weiterer Angiogeneseblocker ist das bekannte und wegen seiner teratogenen Wirkung vom Markt genommene Medikament Thalidomid **4** (Contergan). Nach oraler Einnahme (200 mg pro kg) inhibiert es die bFGF-induzierte corneale Neovascularisation bei Kaninchen.<sup>[16]</sup> Darüber hinaus führt Thalidomid zur verminderten Expression der  $\beta$ -Integreine.<sup>[17]</sup> Dies könnte sowohl die angioinhibitorische als auch die teratogene Wirkung des Thalidomids erklären.

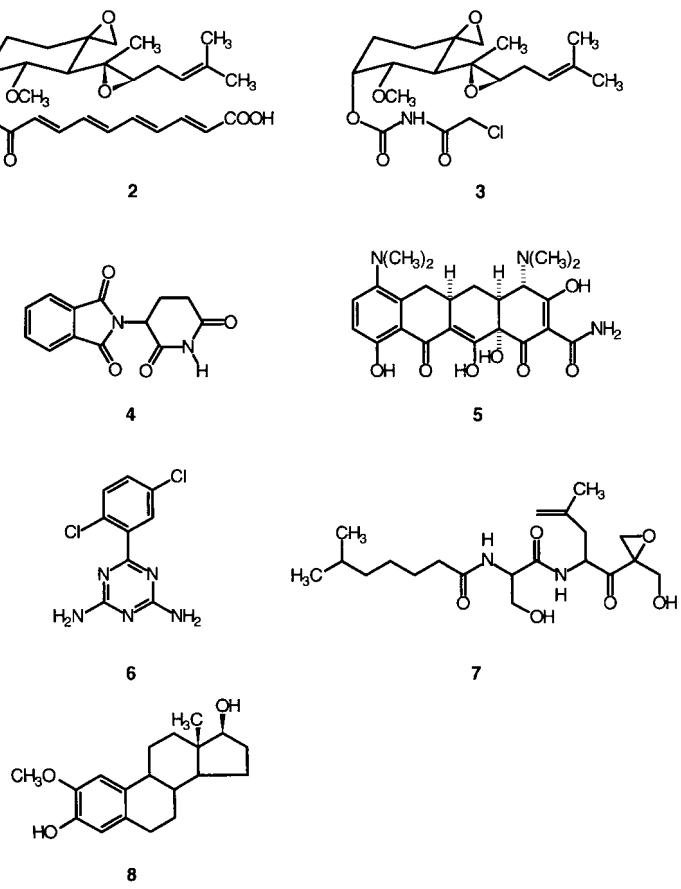
Derzeit sind mehrere Wirkstoffe mit angioinhibitorischer Wirkung in präklinischer oder klinischer Prüfung.<sup>[18]</sup> Abgesehen von den Wirkstoffen AGM-1470 und Thalidomid werden auch oral wirksame Proteinase-Inhibitoren (Inhibitoren des Abbaus der Basalmembran) eingesetzt. Hierzu gehört das Antibiotikum Minocyclin **5**, das auch ein Collagenase-Inhibitor ist.<sup>[18]</sup> Das Antiulcusmedikament Irsogladin **6** unterdrückt den Abbau der Basalmembran über die Hemmung der Biosynthese des Plasminogen-Aktivators.<sup>[19]</sup> Erwähnenswert ist auch der in einem Screening-Prozeß entdeckte Pilzmetabolit Eponemycin **7**. Dieser Naturstoff hemmt die Proliferation und Migration der Endothelzellen ( $IC_{50} = 77$  bzw. 740 nM) und inhibiert somit die Neovascularisation.<sup>[20]</sup> Der Östradiolmetabolit 2-Methoxyöstradiol **8**, der keine Glucocorticoid-Aktivität aufweist, ist eine Verbindung endogenen Ursprungs mit angioinhibitorischer Wirkung ( $IC_{50} = 130 \text{ nM}$ ).<sup>[21]</sup> Der Wirkungsmechanismus ist bisher unbekannt.

Durch die Untersuchung der molekularen Aspekte der Angiogenese wurde das Verständnis für viele pathologische Prozesse vertieft. Die von Folkman vertretene Ansicht, daß Angiogenese-Inhibitoren ein Potential in der Krebstherapie aufweisen, initiierte die Suche nach solchen Verbindungen. So wurde ein tragfähiges Konzept entwickelt, das den Weg für die Etablierung alternativer Therapieformen für maligne Erkrankungen ebnet. Präklinische Studien ergaben, daß Angiogenese-Inhibitoren per se nicht zur Heilung von Tumoren führen, wohl aber den therapeutischen Effekt der konventionellen Chemotherapie verstärken und daß solche Wirkstoffe nach vorangegangener konventioneller Therapie die eventuell noch vorhandenen Metastasen in einen mikroskopischen Ruhe-Status zwingen (dormant state).<sup>[18]</sup> Da die antiangiogene Therapie allgemein gut verträglich ist, werden Inhibitoren der Neovascularisation wahrscheinlich breite Anwendung in der Behandlung von Erkrankungen finden, die mit einer übermäßigen Angiogenese einhergehen, wie Rheuma, Arthritis und diabetische Retinopathie. Die meisten Wirkstoffe wurden bisher in Screening-Prozessen gefunden. Die von Kessler et al. aufgestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen bilden eine Basis für die rationelle Entwicklung eines niedermolekularen  $\alpha_5\beta_3$ -Antagonisten. Dabei wird man sicherlich auf allgemeine Prinzipien des Designs von Peptidmimetika<sup>[22]</sup> und auf die Erfahrungen zurückgreifen, die beim Design von  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Antagonisten gewonnen wurden.

**Stichworte:** Cytostatica · Biochemie · Peptide · Struktur-Wirkungs-Beziehungen

[1] J. Folkman, H. Brem in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2. Aufl. (Hrsg.: J. I. Gallin, I. M. Goldstein, R. Snyderman), Raven, New York, 1992, S. 821–839.

[2] J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **1971**, 285, 1182–1186.



Schema 1. Niedermolekulare Inhibitoren der Angiogenese.

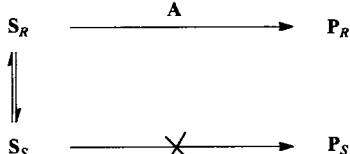
- [3] a) J. Folkman, *Nature Med.* **1995**, *1*, 27–31; b) *N. Engl. J. Med.* **1995**, *333*, 1757–1763.
- [4] a) E. H. Sage, R. B. Vernon, *J. Hypertens. Suppl.* **1994**, *12*, 145–152; b) T. F. Lane, M. L. Iruela-Arispe, R. S. Johnson, E. H. Sage, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 929–943.
- [5] P. C. Brooks, R. A. Clark, D. A. Cheresh, *Science* **1994**, *264*, 569–571.
- [6] S. Miyamoto, S. K. Akiyama, K. M. Yamada, *Science* **1995**, *267*, 883–885.
- [7] E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491–497.
- [8] E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, W. A. Border in *The liver: Biology, and Pathobiology*, 3. Aufl. (Hrsg.: I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto, W. B. Jacoby, D. A. Schachter, D. A. Shafritz), Raven, New York, **1994**, S. 889–906.
- [9] a) V. Austel, F. Himmelsbach, T. Müller, *Drugs Fut.* **1994**, *19*, 757–764; b) J. Lefkovits, E. F. Plow, E. J. Topol, *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1553–1559.
- [10] a) G. Müller, M. Gurrath, H. Kessler, R. Timpl, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 341–343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 326–328; b) M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54.
- [11] M. Pfaff, K. Tangermann, B. Müller, M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, R. Timpl, J. Engel, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20233–20238.
- [12] A. C. Bach II, J. R. Espina, S. A. Jackson, P. F. W. Stouten, J. L. Duke, S. A. Mousa, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293–294.
- [13] H. Kessler, B. Diefenbach, D. Finsinger, A. Geyer, M. Gurrath, S. L. Godman, G. Hölzemann, R. Haubner, A. Jonczyk, G. Müller, E. Graf von Roedern, J. Wermuth, *Lett. Pept. Sci.* **1995**, *2*, 155–160.
- [14] D. Ingber, T. Fujita, S. Kishimoto, K. Sudo, T. Kanamaru, H. Brehm, J. Folkman, *Nature* **1990**, *348*, 555–557.
- [15] J. Abe, W. Zhou, J. Taguchi, K. Kurokawa, M. Kumada, Y. Takuwa, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3407–3412.
- [16] R. J. D'Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, J. Folkman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4082–4085.
- [17] R. Neubert, N. Hinz, R. Thiel, D. Neubert, *Life Sci.* **1995**, *58*, 295–316.
- [18] a) R. J. Tamargo, R. A. Bok, H. Brehm, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 672–675; b) B. A. Teicher, S. A. Holden, N. P. Dupuis, Y. Kakeji, M. Ikebe, Y. Emi, D. Goff, *Breast Cancer Res. Treat.* **1995**, *36*, 227–236.
- [19] Y. Sato, A. Morimoto, A. Kjue, K. Okamura, R. Hamanaka, K. Kohno, M. Kuwano, T. Sakata, *FEBS Lett.* **1993**, *322*, 155–158.
- [20] T. Oikawa, M. Hasegawa, M. Shimamura, H. Ashimo, S. Murota, I. Morita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *181*, 1070–1076.
- [21] T. Fotsis, Y. Zhang, M. S. Pepper, H. Adlercreutz, R. Montesano, P. P. Nawroth, L. Schweigerer, *Nature* **1994**, *368*, 237–239.
- [22] a) Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267; b) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1996**, im Druck.

## Deracemisierung durch enantiodifferenzierende Inversion an 1,3-Diolen

Anthony P. Davis\*

Für die Umsetzung achiraler Moleküle zu enantiomerenreinen chiralen Verbindungen<sup>[1]</sup> werden gewöhnlich zwei Methoden verwendet. Einerseits kann ein chirales Reagens, ein Katalysator oder eine Hilfsgruppe für eine enantioselektive Synthese genutzt werden, wobei die Symmetrie der Ausgangsverbindung durch asymmetrische Induktion aufgehoben wird und diastereo- oder enantiomerenangereicherte Verbindungen entstehen. Andererseits führen einfache achirale Reagentien zu einem racemischen Gemisch chiraler Verbindungen, das durch Wechselwirkung mit einem chiralen Agens getrennt werden kann. Während bei der ersten Methode das enantiomerenreine Produkt prinzipiell zu 100% aus dem achiralen Edukt gebildet werden kann, ist die zweite Methode in den meisten Fällen auf 50% Umsatz begrenzt. Nur unter bestimmten Voraussetzungen ist

eine „dynamische Racemattrennung“ möglich, bei der das enantiodifferenzierende Reagens, der Katalysator oder das komplexierende Agens durch Äquilibrierung der Ausgangsenantiomere das enantiomerenreine Produkt in quantitativer Ausbeute liefert (Schema 1).<sup>[2]</sup>



Schema 1. Dynamische Racemattrennung eines äquilibrierenden Gemisches von Enantiomeren. S<sub>R</sub> und S<sub>S</sub> stehen für die Enantiomere des Substrats, A für das zur Trennung genutzte Agens (Reagens, Katalysator oder Komplexierungsagens) und P<sub>R</sub> für das enantiomerenreine Produkt.

[\*] Prof. A. P. Davis  
Department of Chemistry, Trinity College  
IRL-Dublin 2 (Irland)  
Telefax: Int. +1/6712826  
E-mail: adavis@mail.tcd.ie

Ein alternativer Weg zu enantiomerenreinen Verbindungen wurde im Laufe der letzten Jahre insbesondere von Harada, Oku und Mitarbeitern entwickelt.<sup>[3]</sup> Wie bei der dynamischen Racemattrennung geht man von racemischen Gemischen aus, und die Umsetzung zum gewünschten Produkt kann zu 100% stattfinden. Anders als die Methode der dynamischen Racemattrennung beruht dieser Weg nicht auf der Äquilibrierung der Ausgangsenantiomere. Stattdessen werden die Enantiomere von einem chiralen Agens differenziert und durchlaufen Reaktionssequenzen, die zu einem einzigen enantiomerenreinen Produkt führen.

Die von der japanischen Gruppe entwickelte Methode basiert auf den Spiroketalen 1.<sup>[3a]</sup> Das [6,6]bicyclische Gerüst induziert Wechselwirkungen und Anordnungen, die stark den stereochemischen Verlauf vieler Reaktionen von 1 beeinflussen, was hauptsächlich auf die Isopropylgruppe zurückzuführen ist. Diese bestimmt die Konformation des von Menthon abgeleiteten Rings (siehe 1a) und fixiert die des 1,3-Dioxanrings (siehe 1b), so daß die Konformation 2 nicht eingenommen wird. Wichtige Folgen davon sind, daß a) die Substituenten an den Positionen 2 und 4 des Dioxanrings nur eine von zwei möglichen Orientierungen einnehmen können (in 1b mit äq. bezeichnet), um 1,3-

