

8-Carboxypropyltheophyllin, Theophyllin, Coffein, Theobromin, [^3H]Theophyllin (spezifische Aktivität: 0.8 mCi mol $^{-1}$) und Diisopropylcarbodiimid (DIC) wurden von Sigma (St. Louis, MO, USA) bezogen. Aminopropyl-derivatisiertes Kieselgel (7 µm, 300 Å, 0.7 mL g $^{-1}$) stammte von Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) und hatte einen Gehalt an Aminopropylgruppen von ca. 0.25 mmol pro g Kieselgel. Der Initiator für die radikalische Polymerisation, 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) war von Wako Pure Chemicals Industries (Osaka, Japan). TFMAA und DVB (technisch) mit 20 % Ethylvinylbenzol waren von Aldrich (Steinheim, Deutschland). DVB wurde kurz vor der Verwendung mit basischem Aluminiumoxid (Merck) behandelt, um den Polymerisationsinhibitor zu entfernen. TNBS (1-proz. Lösung in DMF) und 2-Naphthylessigsäure wurden bei Fluka (Buchs, Schweiz) gekauft.

Vorbereitung der Aminopropyl-derivatisierten Kieselgeloberflächen für das Prägen: A) Theophyllin-Kieselgel: 266 mg (1 mmol) 8-Carboxypropyltheophyllin und 450 µL (3 mmol) DIC wurden in 10 mL wasserfreiem DMF/DCM (1:1, v/v) gelöst. Dann wurde 1 g getrocknetes Aminopropyl-derivatisiertes Kieselgel zugegeben, und die so erhaltene Suspension wurde auf einem Schütteltisch bei Raumtemperatur 18 h lang geschüttelt. Die Kupplungsreaktion wurde so lange fortgesetzt, bis sowohl der Kaiser-[⁵] als auch der TNBS-Test[⁶] negativ verliefen, was ein Indiz dafür ist, dass die meisten Aminopropylgruppen auf der Kieselgeloberfläche mit dem Templat reagiert hatten. Dann wurden 100 µL (1 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und die Mischung weitere 2 h inkubiert, um eventuell noch vorhandene freie Aminopropylgruppen zu acetylieren. Das derivatisierte Kieselgel wurde dann auf einer G4-Glasfritte mit je 50 mL DMF, DCM und Methanol gewaschen und 6 h lang bei 45 °C und weitere 6 h im Vakuum getrocknet. B) Acetyliertes Kontrollkieselgel: 1 g Aminopropyl-derivatisiertes Kieselgel wurde mit Essigsäureanhydrid (1 mL, 10 mmol) im Überschuss acetyliert. Nach vollständiger Acetylierung aller freien Aminopropylgruppen wurde das Kontrollkieselgel wie unter A) beschrieben weiterbehandelt. C) Naphthalin-Kieselgel: Dieses weitere Kontrollkieselgel wurde auf dieselbe Weise hergestellt wie das Theophyllin-Kieselgel (A), statt 8-Carboxypropyltheophyllin wurde jedoch 2-Naphthylessigsäure (186 mg, 1 mmol) verwendet.

Herstellung der Polymere: Eine Polymerisationsmischung aus 2.14 mL (12 mmol) DVB, 336 mg (2.4 mmol) TFMAA und 20 mg 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) wurde hergestellt. Eine dem Porenvolumen des Kieselgels (ca. 0.65 mL g $^{-1}$) entsprechende Menge der Polymerisationsmischung wurde zu einer bestimmten Menge Kieselgel (Theophyllin-Kieselgel, Kontrollkieselgel oder Naphthalin-Kieselgel) gegeben und vorsichtig verrührt.^[11] Der Behälter wurde dann mit N₂ 2 min lang befüllt und die Mischung über Nacht bei 45 °C polymerisiert. Nach vollständiger Polymerisation (dies wurde durch die Polymerisation eines Aliquots der Polymerisationsmischung ohne Kieselgel überprüft), wurde das Kieselgel-Polymer-Komposit vorsichtig mit etwas Aceton in einem Mörser zerrieben, um eventuell vorhandene Partikelaggregate zu zerkleinern. Das Komposit wurde dann in ein Plastikröhren mit Schraubverschluss gegeben, in 2 mL Aceton suspendiert und im Eiswasserbad gekühlt. Um das Kieselgelgerüst des Komposit aufzulösen, wurden 4 mL wässriger HF (40-proz.) portionsweise unter Schütteln zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht auf einem Schütteltisch bei Raumtemperatur inkubiert. Das erhaltene Polymer wurde ausgiebig auf einer G4-Glasfritte mit ca. 2 L 20-proz. Aceton (in entionisiertem Wasser) gewaschen, bis das Waschwasser einen neutralen pH-Wert hatte, dann folgte ein weiterer Waschschritt mit 0.25 L Methanol. Die Polymerpartikel wurden 6 h in einem Trockenofen bei 45 °C und dann im Vakuum weitere 6 h getrocknet.

Elementaranalyse: Die Elementaranalyse durch Verbrennen und Gaschromatographie wurde von der Firma MikroKemi AB (Uppsala, Schweden) durchgeführt.

Bindungsanalysen mit radioaktiv markierten Liganden: Die Polymerpartikel wurden in Toluol suspendiert. Eine bestimmte Menge dieser Suspension und des radioaktiv markierten Liganden [^3H]Theophyllin wurden in 1.5-mL-Teströhrchen aus Polypropylen gegeben. Bei kompetitiven Bindungsanalysen wurden noch entsprechende Mengen einer Lösung des kompetitiven Liganden hinzugegeben. Die Proben wurden mit Toluol auf 1 mL aufgefüllt und bei Raumtemperatur auf einem Schütteltisch 12 h inkubiert. Die Polymerpartikel wurden durch Zentrifugieren abgetrennt, und 500 µL des Überstandes wurden zu 10 mL Szintillationsflüssigkeit (Ecoscint O, National Diagnostics, Atlanta, GA, USA) gegeben. Die

Radioaktivität wurde durch Flüssigszintillationsmessung mit einem Rack-beta-1219-Zähler (LKB Wallac, Turku, Finnland) bestimmt. Dieser Assay wurde in einer früheren Arbeit beschrieben.^[12]

Eingegangen am 8. September 1999 [Z 13982]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1958–1979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1812–1832.
- [2] K. Mosbach, O. Ramström, *Bio/Technology* **1996**, *14*, 163–170.
- [3] M. J. Whitcombe, M. E. Rodriguez, P. Villar, E. N. Vulfson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7105–7111.
- [4] F. Albericio, L. A. Carpio, *Methods Enzymol.* **1997**, *289*, 104–126.
- [5] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595–598.
- [6] W. S. Hancock, J. E. Battersby, *Anal. Biochem.* **1976**, *71*, 260–264.
- [7] E. Yilmaz, K. Mosbach, K. Haupt, *Anal. Commun.* **1999**, *36*, 167–170.
- [8] S. A. Johnson, P. J. Ollivier, T. E. Mallouk, *Science* **1999**, *283*, 963–965.
- [9] H. S. Andersson, J. G. Karlsson, S. A. Piletsky, A.-C. Koch-Schmidt, K. Mosbach, I. A. Nicholls, *J. Chromatogr. A* **1999**, *848*, 39–49.
- [10] A. Katz, M. E. Davis, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4113–4121.
- [11] M. Glad, P. Reinholdsson, K. Mosbach, *React. Polym.* **1995**, *25*, 47–54.
- [12] G. Vlatakis, L. I. Andersson, R. Müller, K. Mosbach, *Nature* **1993**, *361*, 645–647.

Hybridnaturstoffe: Design, Synthese und biologische Untersuchung von Chinon-Annonin-Acetogeninen**

Sabine Hoppen, Ulrich Emde, Thorsten Friedrich, Lutz Grubert und Ulrich Koert*

Die Acetogenine aus *Annonaceae* sind eine Naturstoffklasse mit interessanten Antitumor-, immunsuppressiven, pestiziden und antimikrobiellen Eigenschaften.^[1] Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Inhibierung von Komplex I (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase) der inneren Mitochondrienmembran.^[2] Mucocin^[3] und Squamocin D^[4] sind zwei repräsentative Annonin-Acetogenine, die deren charakteristischen Struktureigenschaften aufzeigen: eine zentrale Etherseinheit mit Tetrahydrofuran(THF)- und Tetrahydropy-

[*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. S. Hoppen, Dipl.-Chem. U. Emde, Dr. L. Grubert
Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin
Hessische Straße 1-2, 10115 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-2093-7266
E-mail: koert@chemie.hu-berlin.de

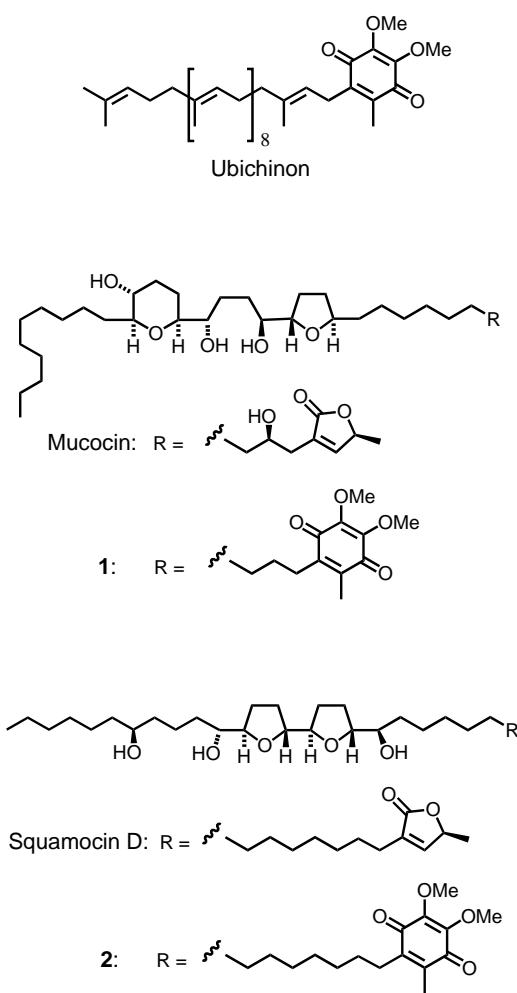
Dr. T. Friedrich
Institut für Biochemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der ASTA-Medica AG gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

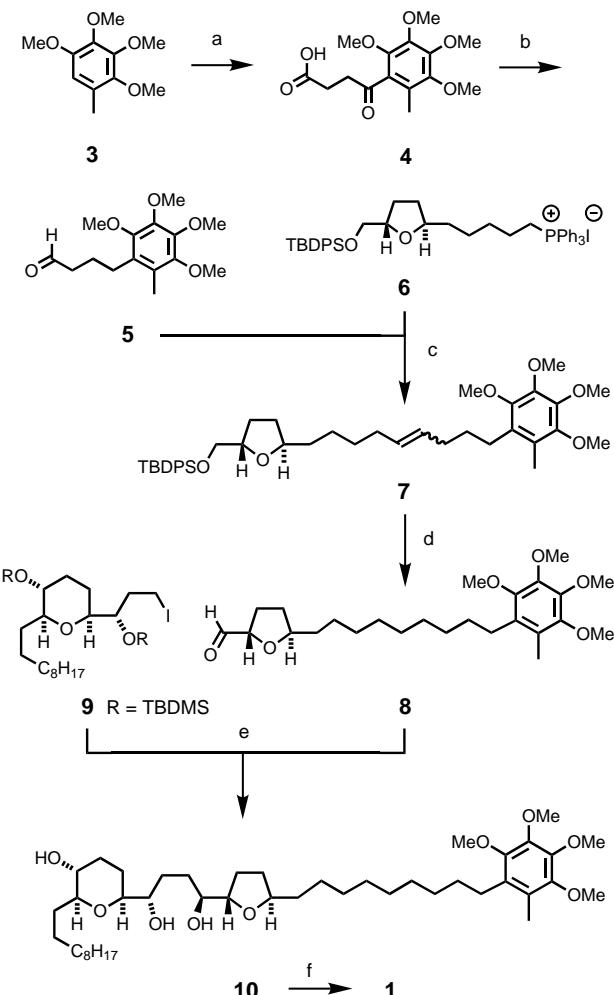
ran(THP)-Ringen, flankiert von einer linken und einer rechten Seitenkette. Die rechte Seitenkette trägt endständig eine Butenolideinheit. Durch die langen Alkylketten befinden sich zumindest Teile der Verbindungen im lipophilen Innern der Mitochondrienmembran.^[5]

Man geht davon aus, dass die Annonin-Acetogenine auf den letzten Elektronenübertragungsschritt von Komplex I zwischen dem Fe-S-Cluster N2 und der Ubichinonbindungsstelle einwirken.^[2] Die Butenolideinheit könnte an der Ubichinonbindungsstelle von Komplex I binden. Das Reduktionspotential eines α -Alkyl- α,β -ungesättigten Butyrolactons ($E_p^c = -2.69$ V (irrev.), CH₃CN, gegen gesättigte Kalomel-elektrode (SCE)) ist deutlich negativer als das Reduktionspotential einer Chinoneinheit ($E_p^{cl} = -0.75$ V, $E_p^{cII} = -1.48$ V, CH₃CN, gegen SCE).^[6] Eine Elektronenübertragung vom Fe-S-Cluster N2 auf das Butenolid ist demnach unwahrscheinlich. Mit dem Ziel, den Wirkmechanismus der Annonin-Acetogenine weiter aufzuklären und um Testsubstanzen für Komplex I Studien bereitzustellen, entwarfen wir Chinomucocin **1** und Chinosquamocin D **2**. In diesen Verbindungen ist



die Butenolideinheit von Mucocin und Squamocin D durch den Chinonteil von Ubichinon ausgetauscht. Hier berichten wir über die erste Synthese dieser neuartigen Hybridverbindungen und über deren Wechselwirkung mit Komplex I der inneren Mitochondrienmembran.

Die Synthesen von **1** und **2** bauen auf der modularen Strategie, die für unsere Totalsynthesen von Mucocin^[7] und Squamocin D^[8] entwickelt wurden, auf. *ortho*-Lithierung von 2,3,4,5-Tetramethoxytoluol **3**^[9] und Umsetzung mit Bernsteinäureanhydrid lieferten die Oxocarbonsäure **4** (Schema 1).



Schema 1. a) *n*BuLi, TMEDA, *n*-Hexan, 0°C, 30 min, Bernsteinsäureanhydrid, THF, 2 h, 63%; b) 1.) LiAlH₄, THF, 3 h, 72%; 2.) Et₃SiH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, 12 h, 88%; 3.) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -40°C, 2.5 h, 78%; c) **6**, NaHMDS, THF, 0°C, 20 min; **5**, 0°C, 1 h, 87%; d) 1.) Pt/C, H₂, EtOAc, 6 h, 97%; 2.) *n*Bu₄NF, THF, 2.5 h, 95%; 3.) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -40°C, 1.5 h, 89%; e) 1.) **9** (1.3 Äquiv.), *t*BuLi (2.4 Äquiv.), Et₂O, -105°C, 4 min, MgBr₂·OEt₂ (2.8 Äquiv.), -100 → -40°C (2 h) → -78°C; **8** (1 Äquiv.), -10°C, 2 h, 47%, Diastereoselektivität 7:1; chromatographische Trennung der Epimere; 2.) HF, CH₃CN/CH₂Cl₂, 1 h, 90%; f) 2,6-Pyridindicarbonsäure, CAN, CH₃CN/H₂O, 0°C, 4 h, 68%. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TMEDA = Tetramethylethylenediamin, NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazid, CAN = Cer(iv)-ammoniumnitrat.

Deren Reduktion mit LiAlH₄ führte zu einem Diol, dessen benzylische Alkoholfunktion durch Reduktion mit Et₃SiH/BF₃·OEt₂ entfernt wurde.^[10] Eine nachfolgende Swern-Oxidation zum Aldehyd **5** und dessen Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **6**^[11] lieferten das Olefin **7**, welches in einer Standardsequenz in den Aldehyd **8** überführt wurde. Eine chelatkontrollierte Addition der aus dem Iodid **9**^[7a,b] durch Iod-Lithium-Austausch und Transmetallierung hergestellten

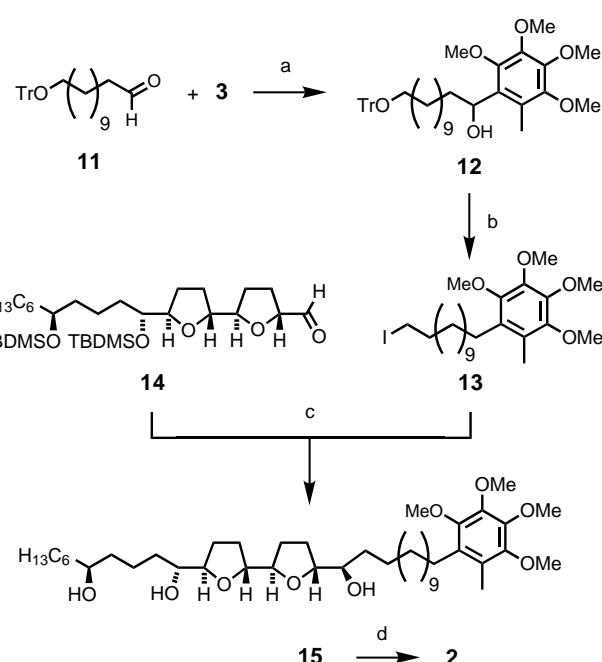
Organomagnesiumverbindung an den Aldehyd **8** gab nach Abspaltung der *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Schutzgruppen das Triol **10**. Durch die Oxidation der Tetramethoxytolyluntereinheit mit Cer(rv)-ammoniumnitrat (CAN)^[12] wurde daraus die Zielverbindung Chinomucocin **1** erhalten (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten von **1** und **2**.

1: $[\alpha]_{D}^{25} = -20.5$ ($c = 0.044$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ ($t, J = 6.4$ Hz, 3H, 34-H ₃), 1.13–1.88 (m, 42H, Alkyl), 1.89–2.14 (m, 3H, 13, 14, 22-H ₂), 1.99 (s, 3H, 35-Me), 2.42 ($t, J = 6.8$ Hz, 2H, 3-H ₂), 2.69 (br. s, 1H, OH), 2.82 (br. s, 1H, OH), 3.02 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, 24-H), 3.08–3.18 (m, 1H, 20-H), 3.18–3.32 (m, 1H, 23-H), 3.34–3.52 (m, 2H, 16, 19-H), 3.71–3.90 (m, 2H, 12, 15-H), 3.96 (s, 6H, 37, 38-OMe); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (35-Me), 14.1 (C-34), 22.7, 25.5, 26.2, 26.4, 26.9, 28.3, 28.3, 28.7, 28.7, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.8, 31.9, 32.0, 32.4, 32.6, 35.6, (C-3, C-4 bis C-11, C-13, C-14, C-17, C-18, C-21, C-22, C-25 bis C-33), 61.1 (37, 38-OMe), 70.6 (C-23), 73.5 (C-19), 73.8 (C-16), 79.3 (C-12), 80.1 (C-20), 81.9 (C-15), 82.0 (C-24), 138.6, 143.1, 144.3 (C-2, C-35, C-37, C-38), 184.2, 184.7 (C-1, C-36); HR-MS (EI): ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_9$ ($[M + 2\text{H}]^+$): 708.5176, gef. 708.5166
2: $[\alpha]_{D}^{25} = +3.1$ ($c = 0.13$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ ($t, J = 6.6$ Hz, 3H, 34-H ₃), 1.20–1.67 (m, 42H, 4-CH ₂ bis 14-H ₂ , 17-H', 18-H', 21-H', 22-H', 25-H ₂ bis 27-H ₂ , 29-H ₂ bis 33-H ₂), 1.89–2.10 (m, 4H, 17-H'', 18-H'', 21-H'', 22-H''), 1.99 (s, 3H, 39-H ₃), 2.42 ($t, J = 6.4$ Hz, 2H, 3-H ₂), 3.37–3.53 (m, 2H, 15-H, 24-H), überlappt mit 3.53–3.62 (m, 1H, 28-H), 3.84–3.98 (m, 10H, 16-H, 19-H, 20-H, 23-H, 2 × OCH ₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (39-Me), 14.1 (C-34), 21.4 (C-26), 22.6 (C-33), 25.4, 25.7, 26.4, 28.67, 28.74, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9 (C-3 bis C-13, C-17, C-18, C-21, C-22, C-30 bis C-32), 32.6 (C-25), 33.1 (C-14), 36.8, 37.7 (C-27, C-29), 61.2 (OCH ₃), 71.7 (C-28), 74.4, 74.7 (C-15, C-24), 81.7, 81.8, 82.9, 83.0 (C-16, C-19, C-20, C-23), 138.7, 143.1, 144.2 (C-2, C-35, C-37, C-38), 184.2, 184.7 (C-1, C-36); HR-MS: (EI): ber.: 708.5176 ($[M + 2\text{H}]^+$), gef.: 708.5177

Ausgangspunkt für die Synthese von Chinosquamocin D **2** war der Aldehyd **11** (Schema 2). Die Umsetzung mit der lithiierten Verbindung **3** lieferte den Alkohol **12**, der in das Iodid **13** überführt wurde. Ein Iod-Metall-Austausch und die nachfolgende Addition an den Aldehyd **14**^[13] gaben nach Oxidation, L-Selectride-Reduktion und Entfernung der TBDMS-Gruppen das Triol **15**. Eine CAN-Oxidation von **15** führte schließlich zur Zielverbindung **2** (Tabelle 1).

Die inhibierende Wirkung der Syntheseprodukte **1**, **2**, **10** und **15** wurde an Komplex I (Rinderherzmitochondrien) getestet (Tabelle 2).^[14–16] Der bekannte starke Inhibitor Rotenon ($\text{IC}_{50} = 1.0 \text{ nm}$) wurde als Referenzsubstanz verwendet.^[2] Chinomucocin **1** ($\text{IC}_{50} = 3.6 \text{ nm}$) erwies sich als um den Faktor 10 wirksamer als Mucocin ($\text{IC}_{50} = 33 \text{ nm}$). Dagegen war der Hydrochinomucocindimethylether **10** ein schwächerer Inhibitor als der Naturstoff. Chinosquamocin D **2** und sein Hydrochinondimethylether **15** erzielten ebenfalls Aktivitäten im nanomolaren Bereich ($\text{IC}_{50} = 1.7$ bzw. 4.7 nm). Demzufolge sind die Hybridnaturstoffe **1** und **2** sehr starke Inhibitoren von Komplex I der Mitochondrienmembran. Die strukturelle Ähnlichkeit von Butenolid- und Chinoneinheit führte zu der Annahme, dass die beiden Gruppen auf ähnliche Weise mit der Ubichinonbindungsstelle von Komplex I^[2b] wechselwirken und frühere Studien postulierten, dass die Annonin-Acetogenine kompetitive Inhibitoren an der Ubichinonbindungsstelle von Komplex I sind.^[2c] Unsere Ergebnisse stützen diese



Schema 2. a) $n\text{BuLi}$, TMEDA, n -Hexan, 0°C , 2.5 h, 54%; b) 1.) Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 14 h, 81%; 2.) I_2 , PPh_3 , Imidazol, CH_2Cl_2 , 0°C , 4 h, 65%; c) 1.) **13**, $t\text{BuLi}$, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , $-100 \rightarrow -40 \rightarrow -78^\circ\text{C}$, **14**, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3.5 h, 52%; 2.) $(\text{COCl})_2$, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-60 \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 1.5 h, 96%; 3.) L-Selectride, THF, $-100 \rightarrow -70^\circ\text{C}$, 1.5 h, 99%; Diastereoselektivität 88:12, chromatographische Trennung der Epimere; 4.) 5% HF in CH_3CN , THF, 20°C , 1.5 h, 77%; d) CAN, 2,6-Pyridindicarbonsäure, 0°C , 4 h, 70%. Tr = Triphenylmethyl.

Tabelle 2. Inhibition von Komplex I durch Annonin-Acetogenine und synthetische Analoga.

Verbindung	$\text{IC}_{50}^{[a]}$ [nm]	$\text{IC}_{50}^{[a]}$ [μmol pro mg Protein]	$\text{IC}_{50}^{[b]}$ [μmol pro mg Protein]
Mucocin	34	45	33.3
1	3.6	4.9	
10	123	163	
Squamocin D	—	—	8.7
Squamocin A	1.0	1.3	
2	1.7	2.3	
15	4.7	6.2	
Rotenon	1	1.3	

[a] Die Rinderherzmitochondrien wurden wie in Lit. [15] beschrieben präpariert. Gemessen wurde die Inhibition der Sauerstoffaufnahme. Verwendet wurde eine Sauerstoffelektrode nach Clark (100 mM Natriumphosphat (pH = 7.4), 1 mM *N,N,N',N'*-Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), 1 mM MgCl_2 , 0.5 mg Protein pro mL). [b] Daten aus Lit. [14b].

Hypothese. Da die IC_{50} -Werte von **2** und **15** in derselben Größenordnung liegen, ist aber auch ein Beitrag anderer Strukturelemente möglich. Es ist bekannt, dass die Ubichinonbindungsstelle im Komplex I recht groß ist, und so möglicherweise von beiden Acetogenin-Untereinheiten, dem Butenolid- und dem THF/THP-Teil, besetzt werden könnte.^[14a]

Die Hybridnaturstoffe vom Typ **1** und **2** sollten geeignete Testsubstanzen für weitere Untersuchungen der Ubichinonbindungsstelle am Komplex I sein. Insbesondere eine genauere Betrachtung der Redoxeigenschaften des Systems Komplex I/Chinon-Annonin-Acetogenin erscheint vielver-

sprechend. Die hier vorgestellte neue modulare Synthesestrategie eröffnet einen effizienten Zugang zu Chinon-Annonin-Acetogeninen mit verschiedenen Chinoneinheiten und unterschiedlichen Redoxeigenschaften.

Eingegangen am 14. Februar 2000 [Z14696]

- [1] a) F. Q. Alali, X.-X. Liu, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504–540; b) M. C. Zafra-Polo, B. Figadère, T. Gallardo, J. R. Tormo, D. Cortes, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087–1117; c) A. Cavé, B. Figadère, A. Laurens, D. Cortes in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 70 (Hrsg.: W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm), Springer, New York, **1997**, S. 81–288.

[2] a) M. Degli Eposti, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1364*, 222–235; b) H. Miyoshi, M. Ohshima, H. Shimada, T. Akagi, H. Iwamura, J. L. McLaughlin, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1365*, 443–452; c) T. Friedrich, P. Van Heek, H. Leif, T. Ohnishi, E. Forche, B. Kunze, R. Jansen, W. Trowitzsch-Kienast, G. Höfle, H. Reichenbach, H. Weiss, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 691–698.

[3] G. Shi, D. Alfonso, M. O. Fatope, L. Zeng, Z.-M. Gu, K. He, J. M. McDougal, J. L. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10409–10410.

[4] a) M. Sahai, S. Singh, M. Singh, Y. K. Gupta, S. Akashi, R. Yuji, K. Hirayama, H. Asaki, H. Araya, N. Hara, T. Eguchi, K. Kakinuma, Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1163–1174; b) G.-X. Zhao, L. R. Miesbauer, D. L. Smith, J. L. McLaughlin, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1971–1974.

[5] H. Shimada, J. B. Grutzner, J. F. Kozlowski, J. L. McLaughlin, *Biochemistry* **1998**, *37*, 854–866.

[6] Cyclovoltammogramme von verschiedenen Chinon- und Butenolid-verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

[7] a) S. Bärle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1341–1344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263–1266; b) S. Hoppen, S. Bärle, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2000**, im Druck; c) S. Takahashi, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 723–726; d) S. Takahashi, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 727–730; e) P. Neogi, T. Doundoulakis, A. Yazbak, S. C. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11279–11284; f) P. A. Evans, V. S. Murthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1253–1256; f) P. A. Evans, V. S. Murthy, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9627–9628; g) P. A. Evans, J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5249–5252.

[8] a) U. Emde, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5979–5982; b) U. Emde, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, im Druck.

[9] E. Keinan, D. Eren, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3872–3875.

[10] a) J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Atlington, W. R. Dittmann, S. B. Silverman, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 374–375; b) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192.

[11] Das Phosphoniumsalz **6** wurde aus (2S,5S)-5-[*(tert*-Butylidiphenylsiloxy)methyl]tetrahydrofuran-2-carbaldehyd (U. Koert, M. Stein, H. Wagner, *Liebigs Ann.* **1995**, 1415–1426) durch eine Seitenkettenverlängerung über eine Wittig-Reaktion hergestellt.

[12] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szula, *Synthesis* **1979**, 521–522.

[13] **14** wurde analog zur in Lit. [8] beschriebenen Synthese von Squamocin D hergestellt.

[14] a) M. Oshima, H. Miyoshi, K. Sakamoto, K. Takegami, J. Iwata, K. Kuwabara, H. Iwamura, T. Yagi, *Biochemistry* **1998**, *37*, 6436–6445; b) D. Alfonso, H. A. Johnson, T. Colman-Saaizarbitooria, C. P. Presley, G. P. McCabe, J. L. McLaughlin, *Nat. Toxins* **1996**, 181–188.

[15] A. L. Smith, *Methods Enzymol.* **1967**, *10*, 81–86.

[16] P. C. Hinkle, M. L. Yu, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 2450–2455.

Synthese von Trioxan mit Heteropolysäuren als Katalysatoren

Junzo Masamoto,* Katsuhiko Hamanaka,
Kohichi Yoshida, Hajime Nagahara, Kenji Kagawa,
Toshiyuki Iwaisako und Hajime Komaki

Als Acetalharze werden die Polymere und Copolymere von Formaldehyd mit hohen Molekulargewichten bezeichnet. Erstmals 1960 von DuPont als Homopolymere in den Handel gebracht, haben sich Acetalharze zu thermoplastischen Konstruktionswerkstoffen entwickelt, die breite Anwendung in Bereichen gefunden haben, in denen früher Metalle eingesetzt wurden.^[1] Bald danach entwickelten Forscher der Celanese ein Acetalharz, das durch Copolymerisation von Trioxan und cyclischen Ethern wie Ethylenoxid entstand.^[2] Seit 1962 wird dieses Acetalcopolymer industriell hergestellt. Danach wuchs die Produktion von Acetalharzen weltweit schnell an.

Bis 1971 waren DuPont und Celanese (entweder allein oder in Kooperationen mit anderen Firmen) die einzigen Hersteller von Acetalharzen. Im Jahr 1972 begann auch Asahi Chemical mit der Herstellung von Acetalhomopolymeren, und zwar mit der weltweit dritten Variante der Polyacetal-Technik.^[3] Seit 1985 produziert die Firma auch Acetalcopolymere industriell.^[4] Derzeit beträgt der weltweite Bedarf an Acetalharz etwa 400000 t pro Jahr.

Das größte Problem bei der Herstellung von Acetalharzen ist der Energieverbrauch, wobei der Monomerprozess am stärksten ins Gewicht fällt. So erfordert bei der Produktion des Acetalcopolymers die Herstellung des monomeren Trioxans aus wässrigem Formaldehyd eine beträchtliche Energiemenge. Im industriell durchgeführten Prozess wird Trioxan durch das Erhitzen wässrigen Formaldehyds in Gegenwart eines sauren Katalysators wie Schwefelsäure erzeugt [Gl. (1)].



Trotz seiner geringen Gleichgewichtskonzentration in der Reaktionsmischung kann Trioxan in einem Destillationsturm als Destillat aus der Reaktionsmischung entfernt werden,^[5] da das Dampf-Flüssigkeits-Gleichgewicht zwischen Trioxan und wässrigem Formaldehyd so liegt, dass die Flüchtigkeit vom

[*] Prof. J. Masamoto^[+]
 Department of Polymer Science and Engineering
 Kyoto Institute of Technology
 Sakyo-ku, Kyoto 606-8585 (Japan)
 E-mail: masamoto@ccmails.fukui-ut.ac.jp
 K. Hamanaka, K. Yoshida, H. Nagahara, K. Kaga,
 H. Komaki

Technical Research Laboratory
Asahi Chemical Industry Co., Ltd.
Fuji-shi 416- 8501 (Japan)

[+] Neue Adresse:
Department of Management Science
Fukui University of Technology
Gakuen, Fukui-shi 910-8505 (Japan)
Fax: (+81) 776-29-7891

[+] Neue Adresse: