

[$M^+ - C_7H_{17}O_2^+$]; Elementaranalyse (%): ber. für $C_{29}H_{25}O_8Br$ (585.45): C 59.50, H 4.99; gef.: C 59.59, H 4.74.

Eingegangen am 23. November 2000 [Z16167]

- [1] Für eine neuere Übersicht über natürlich vorkommende Biarylverbindungen siehe: G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 82 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Springer, New York, **2001**, im Druck.

[2] E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1729–1731.

[3] M. Bezabih, S. Mothlagodi, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1997**, 46, 1063–1067.

[4] Bisher wurden insgesamt sechs axial-chirale Phenylanthrachinone beschrieben, die sich im Methylierungsmuster der Acetylphloroglucin-Einheit und in der Oxidationsstufe des Chrysophanol-Teils (Chinon oder Anthron) unterscheiden: a) E. Dagne, A. Yenesew, *Phytochemistry* **1993**, 34, 1440–1441; b) F. van Staden, S. E. Drewes, *Phytochemistry* **1994**, 35, 685–686; c) A. Yenesew, E. Dagne, M. Müller, W. Steglich, *Phytochemistry* **1994**, 37, 525–528; d) E. Dagne, A. Yenesew, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2395–2398; e) B.-E. van Wyk, A. Yenesew, E. Dagne, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, 23, 277–281; f) G. Alcemyehu, A. Hailu, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1996**, 42, 1423–1425; g) M. Bezabih, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1998**, 49, 1071–1073.

[5] a) J. M. Watt, M. G. Breyer-Brandwijk, *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2. Aufl., Livingstone, Edinburgh, **1962**, S. 568–574, S. 695, S. 707; b) M. Gelfand, S. Mavi, R. B. Drummond, B. Ndemera, *The Traditional Medical Practitioner in Zimbabwe*, Mambo Press, Gweru, **1993**, S. 89.

[6] G. Bringmann, J. Kraus, D. Menche, K. Messer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7563–7572.

[7] G. Bringmann, D. Menche, M. Bezabih, B. M. Abegaz, R. Kaminsky, *Planta Med.* **1999**, 65, 757–758.

[8] Zur Gewinnung des verbrückten Biarylanthrachinons Pradimicinon in enantiomerreiner Form, allerdings durch Racematspaltung, siehe: M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem. 1999*, 111, 1308–1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1229–1232.

[9] Für eine aktuelle Übersicht siehe: G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558.

[10] A. Tschirch, G. Pedersen, *Arch. Pharm.* **1898**, 236, 200–212.

[11] M. Rychener, W. Steiger, *Pharm. Acta Helv.* **1899**, 64, 8–15.

[12] A. T. Khan, B. Blessing, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1994**, 255–257.

[13] J. Alexander, A. V. Bhatia, L. A. Mitscher, S. Omoto, T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 20–24.

[14] J. Stenhouse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 89, 251–262.

[15] G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7891–7902.

[16] Für eine Übersicht über enantioselektive Reduktionen mit dem Oxazaborolidin-Boran-Reagens siehe: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. 1998*, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.

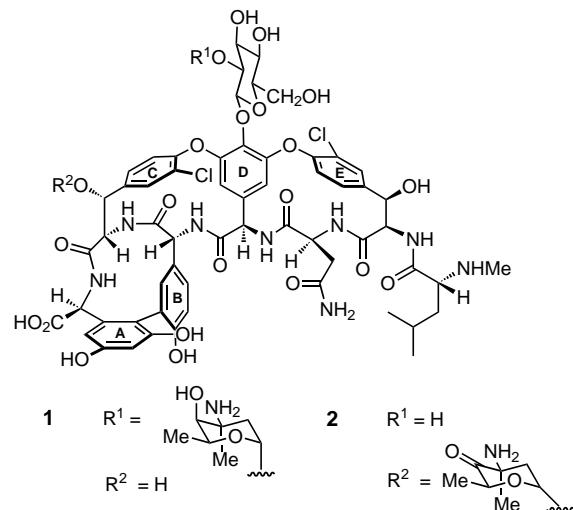
[17] a) Enantiomerenverhältnisse wurden durch HPLC-Analyse an chiraler Phase bestimmt: Daicel Chiralcel OD-H, 25 cm, 4.6 mm Durchmesser, Detektion bei 280 nm, Fluss: 0.5 mLmin⁻¹, Laufmittel: *n*-Hexan/2-Propanol 65:35, Retentionszeiten: 29 min für (*P*)-**15** und 46 min für (*M*)-**15**; b) die Achsenkonfiguration der Alkohole **15** wurde durch CD-Spektroskopie und anhand des stereochemisch bekannten^[6] Endproduktes **1a** zugeordnet.

[18] R. E. Ireland, D. M. Walba, *Organic Syntheses Collective Volume*, Vol. 6, Wiley, New York, **1988**, S. 567–570.

Die Biosynthese von Glycopeptid-Antibiotika des Vancomycin-Typs – neue Einblicke in die Abfolge der Ringschlüsse**

Daniel Bischoff, Stefan Pelzer, Alexandra Höltzel,
Graeme J. Nicholson, Sigrid Stockert,
Wolfgang Wohlleben, Günther Jung und
Roderich D. Süssmuth*

In den letzten Jahren hat Vancomycin 1^[1] (Schema 1) den Status eines Notfall-Antibiotikums zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA-Stämme) erlangt.^[2] Das Prinzip der antibiotischen Wirkung von Glycopeptid-Antibiotika beruht



Schema 1. Strukturen der Glycopeptid-Antibiotika Vancomycin **1** und Balhimycin **2**.

im Wesentlichen auf der spezifischen Wechselwirkung des Aglycons mit dem *N*-Acyl-d-Ala-d-Ala-Peptidmotiv der bakteriellen Zellwandbiosynthese.^[3] Neben seiner Bedeutung als Antibiotikum haben die Arbeiten zur Totalsynthese dieser stereochemisch hoch anspruchsvollen Verbindung die Aufmerksamkeit von Synthesechemikern auf sich gezogen. Biologische und chemische Aspekte der Glycopeptid-Antibiotika

[*] Dr. R. D. Süssmuth,^[+] Dipl.-Chem. D. Bischoff, Dr. A. Höltzel, G. J. Nicholson, Prof. Dr. G. Jung
Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5560
E-mail: roderich.suessmuth@uni-tuebingen.de
Dr. S. Pelzer, S. Stockert, Prof. Dr. W. Wohlleben
Institut für Mikrobiologie/Biotechnologie der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28, 72076 Tübingen (Deutschland)

[+] Derzeitige Adresse: Department of Molecular Biology
The Scripps Research Institute (TSRI)
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 323) gefördert. Wir danken Dipl.-Biochem. M. Schirle, Dr. S. Stevanovic und Prof. Dr. H.-G. Rammensee für den Edman-Abbau sowie J. Turner, Prof. Dr. B. List und Prof. Dr. D. Boger (La Jolla, USA) für kritische Anmerkungen.

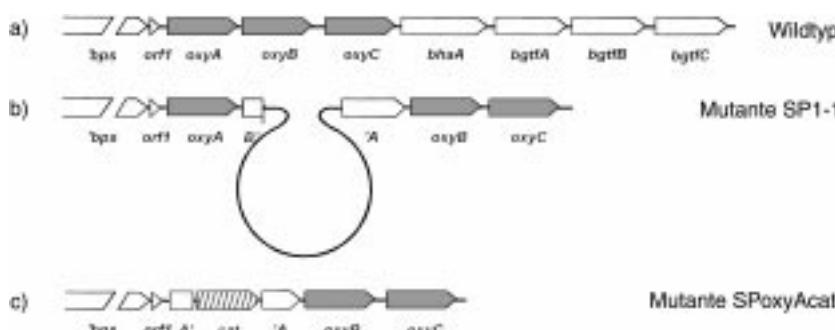
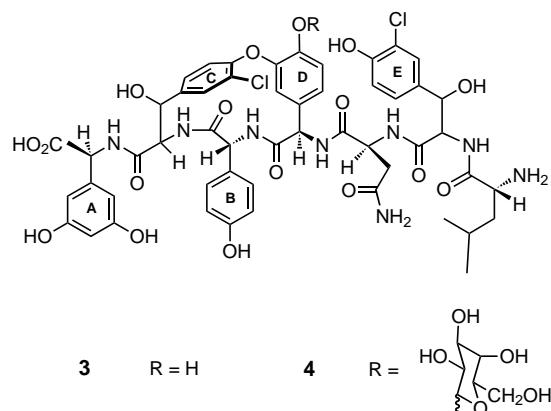


Abbildung 1. a) Organisation der Gene eines Teils des Balhimycin-Biosynthese-Genclusters des *A.-mediterranei*-Wildtyps. b) Geninaktivierungs-Mutante SP1-1 nach Integration des Plasmids pSP1.5Pst.^[8] c: *oxyA*-Genaustausch-Mutante SPoxyAcat. (bps: Teil der Peptidsynthetase-Gene; orfI: Orf mit unbekannter Funktion; *oxyA-C*: Oxygenase-Gene; *bhaA*: Halogenase-Gen; *bgfA-C*: Glycosyltransferase-Gene; *A'/A*: Teile des *oxyA*-Gens; *B'*: Teil des *oxyB*-Gens; *cat*: Chloramphenicol-Resistenzgen).

wurden erst kürzlich umfassend in Übersichtsartikeln beschrieben.^[4]

Das Ziel unserer Untersuchungen zur Biosynthese von Glycopeptid-Antibiotika ist die Aufklärung der Reihenfolge der oxidativen Verknüpfungen in den aromatischen Seitenketten beim Aufbau des Aglycons. Sequenzvergleiche zeigen,^[5] dass das durch eine Biaryl- und zwei Diarylether-Bindungen gebildete Aglycon möglicherweise durch die Aktivität von drei Oxygenasen (*oxyA/B/C*) aus einem linearen Vorläuferpeptid hervorgeht. Diese Vermutungen wurden durch frühere Arbeiten an Balhimycin **2** (Schema 1) bestätigt, einem Glycopeptid-Antibiotikum des Vancomycin-Typs, das von *Amycolatopsis mediterranei* DSM5908 produziert wird.^[6] Von den durch Inaktivierung von Oxygenase-Genen erhaltenen Mutanten (Abbildung 1) wurden zwei Peptide, SP-1134 und SP-969, isoliert, die von uns als die linearen Vorläufermoleküle der Synthese des Aglycons postuliert wurden.^[7, 8] Die Abfolge der oxidativen Verknüpfungsschritte zum Aglycon blieb jedoch ungeklärt. In unseren weiteren Arbeiten zu dieser Thematik wurde eine *oxyA*-Genaustauschmutante erzeugt, die ein Chloramphenicol-Resistenzgen (*cat*) trägt (Abbildung 1). Das Genaustauschereignis wurde durch Southern-Hybridisierung überprüft. Es gelang uns erstmals, von dieser Mutante Peptide mit nur einer Diarylether-Brücke zu isolieren (Schema 2).



Schema 2. Strukturen von SP-1132 **3** und SP-1294 **4**.

Das Kulturfiltrat dieser Mutante (SPoxyAcat) wies keine antibiotische Aktivität mehr auf. Aus dem Überstand wurden durch Adsorptionschromatographie und präparative Umkehrphasen-HPLC zwei Metaboliten (SP-1132 **3** und SP-1294 **4**) isoliert und durch ES-Quadrupol-MS und Tandem-MS-Experimente, ES-FTICR-MS, Edman-Abbau, 2D-NMR-Spektroskopie sowie Aminosäuren- und Zuckeranalytik (GC-MS) charakterisiert. Mit FTICR-MS wurden die Molekülmassen zu 1132.2984 Da (**3**) und 1294.3512 Da (**4**) bestimmt. Beide Verbindungen wiesen die für die Anwesenheit zweier Chloratome charakteristische Isotopenverteilung auf (Abbildung 2). Durch Aminosäurenanalytik wurden die Aminosäuren L-Asn, D-Leu, D-4-Hydroxyphenylglycin (Hpg) und L-3,5-Dihydroxyphenylglycin (Dpg) als Bestandteile von **3** und **4** identifiziert. Durch Edman-Abbau wurde für beide Verbindungen die Peptidsequenz ¹Leu-²Cht-³Asn-⁴—⁵Hpg-⁶—⁷Dpg gefunden. In den Abbauzyklen 4 und 6 wurden keine Aminosäuren detektiert, was darauf hindeutete, dass ⁴Hpg und ⁶Cht über eine Diarylether-Brücke miteinander verknüpft sind. Durch GC-MS wurde in der Zuckeranalytik von **4** Galactose (Gal) als Zucker identifiziert.

ES-MS/MS-Experimente (Abbildung 2) und 2D-NMR-Experimente (Tabelle 1 und 2) bestätigten diese Ergebnisse und

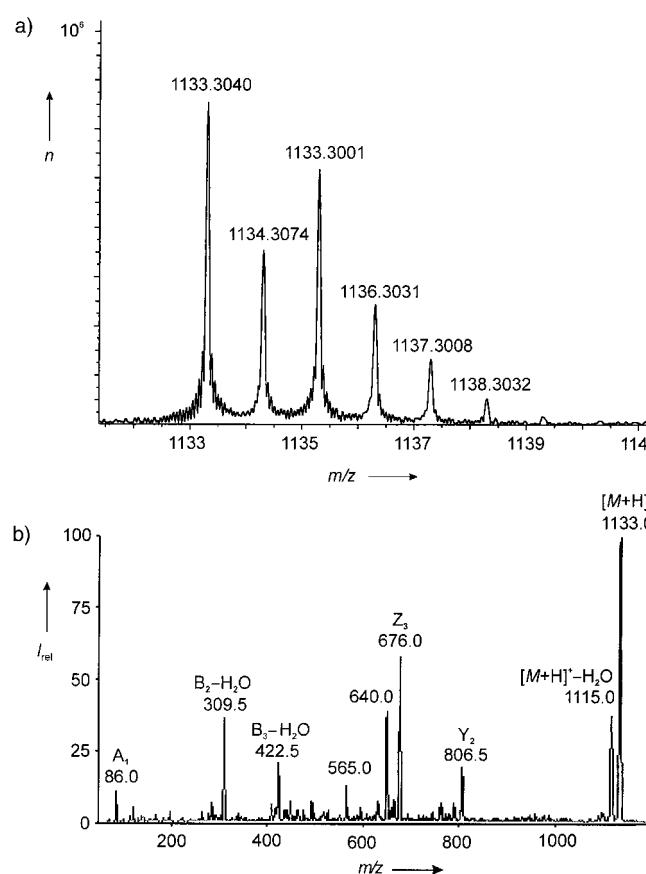


Abbildung 2. Massenspektren von SP-1132 **3**. a) Hochauflöste ES-FTICR-Massenspektrum mit charakteristischer Isotopenverteilung. b) ES-MS/MS-Tochterionenspektrum und Zuordnung der Fragmente.

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen des Peptids SP-1132 **3** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 305 K).

N/C'	α	β	andere
δ	δ	δ	δ
¹ Leu	3.60	1.36	γ : 1.45, δ : 0.77/0.76
	168.7	51.0	γ : 23.3, δ : 21.4/22.7
² Cht	8.51	4.49	OH^{γ} : 5.58, 2: 7.31, OH^{δ} : 10.02
	169.4	4.66	1: 133.7, 2: 128.4, 4: 152.2, 3: 119.1
			5: 6.84, 6: 7.07
			5: 115.9, 6: 126.8
³ Asn	8.32	4.71	δ : 7.35/6.90
	170.1	2.57/2.45	γ : 171.6
⁴ Hpg	7.91	5.48	2: 6.57, OH^{δ} : 9.42
	168.1	54.1	2: 114.2, 4: 145.6, 1: 128.3, 3: 146.3
			5: 6.84, 6: 6.72
			5: 116.3, 6: 120.5
⁵ Hpg	8.51	5.22	2.6: 7.22, 3.5: 6.78, OH^{δ} : 9.57
	168.1	56.6	2.6: 129.6, 3.5: 115.4, 4: 157.3, 1: 126.3
⁶ Cht	6.48	4.59	OH^{γ} : 5.55, 2: 7.68
	167.6	5.32	1: 140.1, 2: 128.8, 3: 125.2, 4: 149.9,
			5: 7.20, 6: 7.39
			5: 123.4, 6: 125.0
⁷ Hpg	8.86	5.13	2.6: 6.25, $\text{OH}^{3.5}$: 9.34, 4: 6.15
	171.7	56.3	2.6: 105.4, 3.5: 158.4, 4: 102.1, 1: 139.2

ergaben die in Schema 2 abgebildeten Strukturen von **3** und **4**.

^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen wurden mithilfe der TOCSY-, Primitive-exclusive(P.E.)-COSY-, NOESY-, HSQC- und HMBC-Spektren zugeordnet. Die Primärsequenz des Aglycons wurde unabhängig von den Daten des Edman-Abbaus durch entsprechende Kreuzsignale der NOESY- ($\text{H}_{i+1}^N \leftrightarrow \text{H}_i^{\alpha}$) und HMBC-Spektren ($\text{H}_{i+1}^N \leftrightarrow \text{C}_i^{\beta}$) bestätigt. Die Position des Zuckers in **4** wurde sowohl durch NOE-Kontakte zwischen H1'-Gal und H5- sowie H6- ^4Hpg als auch durch einen HMBC-Kontakt zwischen H1'-Gal und C4- ^4Hpg bestimmt. Die Summenformeln $\text{C}_{52}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{17}$ (**3**) und

$\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{22}$ (**4**), die aus diesen NMR-spektroskopischen Resultaten abgeleitet wurden, sind in Einklang mit den Summenformeln, die durch exakte Massenbestimmung mit FTICR-MS für **3** (rel. Fehler: 1.5 ppm) und **4** (rel. Fehler: 3.0 ppm) bestimmt wurden.

Die Metaboliten SP-1132 **3** und SP-1294 **4** sind die ersten monocyclischen Peptide, die aus Glycopeptid-Antibiotika produzierenden Mikroorganismen isoliert wurden. In den Kulturfiltraten der SPOxyAcat-Mutante wurden keine linearen Peptide (SP-1134 oder SP-969) nachgewiesen. Die Konfiguration der Aminosäuren sowie die Positionen der Chlorierung und der β -Hydroxylierung von **3** und **4** sind mit denen des linearen Peptids SP-1134 identisch. Von den möglichen Atropisomeren des C-O-D-Rings wurde nur das natürlich vorkommende Isomer nachgewiesen.^[9] Aus diesen Beobachtungen folgt, dass die Oxygenase (entweder oxyB oder oxyC) das lineare Vorläuferpeptid spezifisch erkennt und quantitativ in das natürlich vorkommende Atropisomer überführt. Das Auftreten einer Galactosylierung von ^4Hpg in **4** wird als unspezifische Glycosylierung angesehen, da Galactose bei Balhimycin-Derivaten bisher nicht gefunden wurde. Die vorgestellten Ergebnisse stützen die Hypothese, dass β -Hydroxylierung und Chlorierung frühere, Glycosylierung und *N*-Methylierung hingegen auf die oxidative Verknüpfung zum Aglycon folgende Schritte der Biosynthese sind.^[7, 8, 10, 11] Wir betrachten die Bildung des C-O-D-Systems als den ersten oxidativen Ringschluss in der Aglycon-Biosynthese. Weitere Untersuchungen hierzu werden zurzeit durchgeführt.

Experimentelles

Die SPOxy Acat-Mutante von *Amycolatopsis mediterranei* DSM5908 wurde in Flüssigkulturmöglichkeit fermentiert, das mit 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ Erythromycin supplementiert wurde (Ausbeute: 6.3 mg L^{-1} (SP-1132) und 3.2 mg L^{-1} (SP-1294)). Die Peptide wurden mit XAD-16-Adsorptionschromatographie

Tabelle 2. ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen des Peptids SP-1294 **4** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 305 K).

N/C', δ	α , δ	β , δ	andere, δ
¹ Leu		3.59	1.35
	168.5	50.7	γ : 1.44, δ : 0.76/0.75
² Cht	8.47	4.48	γ : 23.1, δ : 21.2/22.3
	169.2	58.2	OH^{γ} : 5.58, 2: 7.30, OH^{δ} : 10.00
			1: 133.6, 2: 128.2, 4: 152.2, 3: 118.9
			5: 6.84, 6: 7.07
			5: 115.7, 6: 126.7
³ Asn	8.32	4.73	δ : 7.35/6.90
	170.0	49.5	γ : 171.5
⁴ Hpg	8.04	5.53	2: 6.62
	167.7	54.0	2: 114.0, 1: 132.2, 3: 149.0, 4: 144.9
			5: 7.20, 6: 6.85
			5: 118.7, 6: 120.4
⁵ Hpg	8.58	5.23	2.6: 7.21, 3.5: 6.78, OH^{δ} : 9.56
	167.7	56.5	2.6: 129.4, 3.5: 115.3, 4: 157.1, 1: 126.1
⁶ Cht	6.49	4.61	OH^{γ} : 5.55, 2: 7.69
	167.5	58.4	1: 140.3, 2: 128.7, 3: 125.0, 4: 149.6
			5: 7.21, 6: 7.39
			5: 123.2, 6: 125.1
⁷ Dpg	8.85	5.12	2.6: 6.25, $\text{OH}^{3.5}$: 9.33, 4: 6.15
	171.4	56.0	2.6: 105.2, 3.5: 158.3, 4: 102.0, 1: 139.0
	1'	2'	3'
Gal	5.57	3.85 ^[b]	4'
	99.6	69.0 ^[b]	3.84 ^[b]
OH	—	4.49 ^[a]	68.2 ^[b]
			4.67 ^[b]
			5' 3.97 3.55/3.39
			6' 72.1 59.9
			— 4.51

[a] Zuordnung willkürlich. [b] Zuordnung nicht eindeutig.

und präparativer HPLC (Nucleosil C18, 5 µm, 250 × 20 mm, Grom, Herrenberg, Deutschland) gereinigt.

Die ES-MS- und ES-MS/MS-Experimente wurden mit einem Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer (API III TAGA 6000 E, Perkin-Elmer Sciex, Thornhill, Kanada) durchgeführt. Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem APEX-II-FTICR-Massenspektrometer (4.7 T, Bruker Inc., Bremen, Deutschland) im Positivionen-Modus mit ES-Ionisation gemessen. Es wurden Auflösungen von 21 000 (SP-1132) bzw. 25 000 (SP-1294) erreicht. NMR-Experimente wurden an einem AMX-600-NMR-Spektrometer (Bruker, Karlsruhe, Deutschland), ausgestattet mit einem 5-mm-Triplexresonanz-Probenkopf und z-Gradienten, durchgeführt. Der Edman-Abbau wurde an einem Hewlett-Packard-241-Proteinsequenzer mit einem zweiphasigen Säulendetektor (Hewlett-Packard, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt.

Die Aminosäurenanalytik wurde mit GC-MS (HP 5973/HP 6890, Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt. Die Peptide wurden unter Vakuum hydrolysiert (6N HCl mit 5% Phenol, 110 °C, 24 h) und mit 2N HCl/Methanol (110 °C, 15 min). Trifluoressigsäureanhydrid (110 °C, 10 min), BSTFA/HMDS/Pyridin 4:1:4 (80 °C, 30 min) derivatisiert (BSTFA = *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan). Die Analytik erfolgte auf Fused-Silica-Kapillaren (25 m × 0.25 mm), belegt mit L-Chirasil-Val bzw. Lipodex E (30%) in PS255 (Filmdicke d_f = 0.13 µm).

Zur Durchführung der Zuckeranalytik wurde SP-1294 einer sauren Methanolysen unterzogen (0.65N HCl in Methanol/Methylacetat (4:1), 70 °C, 16 h). Die TMS-Derivate (BSTFA/Pyridin 1:1, 80 °C, 30 min) wurden ebenfalls mit GC-MS auf einer HP 1-MS Fused-silica Kapillare (30 × 0.25 mm; d_f = 0.25 µm, Agilent Technologies) analysiert.

Eingegangen am 27. Dezember 2000 [Z16325]

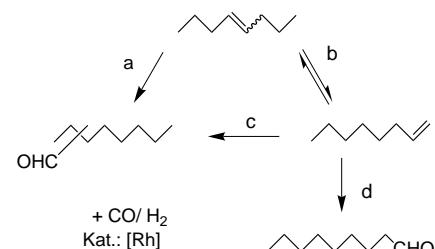
- [1] M. K. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955/1956**, 606–611; Strukturaufklärung: a) G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, 271, 223–225; b) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1516–1522; c) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915–6922; d) S. G. Grdadolnik, P. Pristovsek, D. F. Mierke, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2090–2099.
- [2] R. C. Yao, L. W. Crandall in *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 1–21.
- [3] a) H. R. Perkins, *Biochem. J.* **1969**, 111, 195–205; b) J. R. Kalman, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 906–912.
- [4] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152.
- [5] A. M. A. van Wageningen, P. N. Kirkpatrick, D. H. Williams, B. R. Harris, J. K. Kershaw, N. J. Lennard, M. Jones, S. J. M. Jones, P. J. Solenberg, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 155–162.
- [6] S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, S. R. Nadkarni, M. V. Patel, J. Blumbach, B. N. Ganguli, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, L. Vertes, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3480–3484.
- [7] R. D. Süßmuth, S. Pelzer, G. Nicholson, T. Walk, W. Wohlleben, G. Jung, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2096–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1976–1979.
- [8] S. Pelzer, R. Süßmuth, D. Heckmann, J. Recktenwald, P. Huber, G. Jung, W. Wohlleben, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 1565–1573.
- [9] Die *M*-Konfiguration des C-O-D-Ringsystems wurde aus diagnostischen NOE-Kontakten abgeleitet, wie im Begleitmaterial der folgenden Veröffentlichung beschrieben: D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8920–8926.
- [10] J. W. Trauger, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 3112–3117.
- [11] D. P. O'Brian, P. N. Kirkpatrick, S. W. O'Brian, T. Staroske, T. I. Richardson, D. A. Evans, A. Hopkinson, J. B. Spencer, D. H. Williams, *Chem. Commun.* **2000**, 103–104.

Rhodiumkatalysierte Isomerisierung/ Hydroformylierung interner Octene mit neuartigen Phosphorliganden

Detlef Selent,* Dieter Hess, Klaus-Diether Wiese,
Dirk Röttger, Christine Kunze und Armin Börner*

Die Synthese von Kunststoffweichmachern ist eng mit der *n*-Regioselektiven Hydroformylierung von Olefinen verknüpft. Im globalen Rahmen spielt Propen als Edukt für die rhodiumkatalysierte Synthese von *n*-Butyraldehyd eine wichtige Rolle. Der Einsatz höherer interner Olefine, z.B. Di-*n*-buten aus Raffinat II, stellt eine hochinteressante und preiswerte Alternative dar und wird ebenfalls industriell genutzt. Hier dominiert die Anwendung von nichtmodifizierten Cobaltkatalysatoren und Cobalt-Phosphan-Komplexen. Bei 80–350 bar und 160–190 °C werden Regioselektivitäten an gewünschtem terminalem Hydroformylierungsprodukt von ca. 50% erreicht, steigerbar auf über 80% bei Modifizierung mit einem geeigneten Phosphan.^[1]

Die Entwicklung eines unter milder Bedingungen hochaktiven und selektiven Katalysators ist nicht nur aus technischer Sicht von Bedeutung. Schema 1 verdeutlicht die



Schema 1. Isomerisierung und Hydroformylierung von (Z)/(E)-4-Octen.

wissenschaftliche Fragestellung anhand von 4-Octen als Substrat. Der Katalysator und die Reaktionsbedingungen müssen so abgestimmt sein, dass eine dynamisch-kinetische Kontrolle der Reaktion, basierend auf einer Isomerisierung zum thermodynamisch instabileren terminalen Olefin (Schritt b) und dessen schneller endständiger Hydroformylierung (d) resultiert. Die Bildung von isomeren Aldehyden (a, c) wird dann unterdrückt.

Kürzlich berichteten van Leeuwen et al., dass mit Diphosphanen vom Xantphos-Typ rhodiumkatalysiert aus (E)-4-Octen anteilig 86% *n*-Nonanal zugänglich werden.^[2] Die

[*] Dr. D. Selent, Prof. Dr. A. Börner

Institut für Organische Katalyseforschung an der
Universität Rostock e.V.
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-46693-24
E-mail: detlef.selent@ifok.uni-rostock.de
armin.boerner@ifok.uni-rostock.de

Dr. D. Hess, Dr. K.-D. Wiese, Dr. D. Röttger
Oxeno Olefinchemie GmbH, Marl (Deutschland)

Dipl.-Chem. C. Kunze
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Technische Universität Braunschweig (Deutschland)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.