

Abb. 6. SEM-Aufnahme von PPY-Drähten auf mit PEA gepfropftem Kohlenstoff.

sen sind. Die PPY-Drähte sind auf der gesamten Elektrodenoberfläche statistisch verteilt; ihr Durchmesser liegt zwischen 400 nm und 1 µm.

Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus für das PPY-Wachstum gäbe es keine intrinsische Obergrenze für die Länge des Drahtes; ein limitierender Faktor wäre lediglich die Polarisationsdauer. Solange die Bildung von Kanälen im PEA-Film nicht erklärt werden kann, kann der Drahtdurchmesser und die Belegungsdichte der Drähte auf der Elektrodenoberfläche nicht vorhergesagt werden. Die Drahtbildung wird in der Tat durch das mehr oder weniger komplexe Zusammenwirken verschiedener Parameter, wie der Leitfähigkeit von PPY, der Stromdichte, der Diffusionsgeschwindigkeit von PPY und Pyrrol durch die gequollene gepfropfte Polymerschicht und somit durch die Art, Dicke und Pfropfdichte der isolierenden Polymerketten, kontrolliert.

#### Experimentelles

Monomere, Lösungsmittel und Leitsalz wurden vor der Verwendung getrocknet. Elektrochemische Experimente wurden in einer Ein-Kammer-Zelle mit einer Platin-Pseudoreferenzelektrode und einer Platin-Gegenelektrode mit einem PAR-Potentiostaten (EG&G, Modell 273 A) durchgeführt; die Versuchsanordnung befand sich in einem Handschuhkasten mit trockener Inertgas-Atmosphäre. Diese Technik wurde bereits ausführlich beschrieben.<sup>[8, 9]</sup>

Eingegangen am 19. März 1998 [Z11608]

**Stichwörter:** Elektrochemie • Leitfähige Materialien • Nanostrukturen • Polymerisationen

- [1] G. A. Ozin, *Adv. Mater.* **1992**, 4, 612.
- [2] M. G. Kanatzidis, L. M. Tonge, T. J. Marks, H. O. Marcy, C. R. Kannewurf, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3797; M. G. Kanatzidis, C. G. Wu, H. O. Marcy, C. R. Kannewurf, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4139.
- [3] T. Bein, P. Enzel, F. Beuneu, L. Zuppiroli, *Adv. Chem. Ser.* **1990**, 226, 433.
- [4] C. R. Martin, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 61.
- [5] Z. Cai, C. R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4138.
- [6] S. Demoustier-Champagne, E. Ferain, R. Legras, C. Jérôme, R. Jérôme, *Eur. Polym. J.* **1998**, im Druck.
- [7] R. V. Parthasarathy, C. R. Martin, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1627.
- [8] R. Jérôme, M. Mertens, L. Martinot, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 807.
- [9] N. Baute, P. Dubois, L. Martinot, M. Mertens, P. Teyssié, R. Jérôme, *Eur. J. Inorg. Chem.*, eingereicht.
- [10] C. P. Andrieux, P. Audebert, P. Hapiot, J. M. Savéant, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 10158.
- [11] S. Asavapiriyant, G. K. Chandler, G. A. Gunawardena, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.* **1984**, 177, 229.
- [12] J. Ouyang, Y. Li, *Polymer* **1997**, 38, 1971.

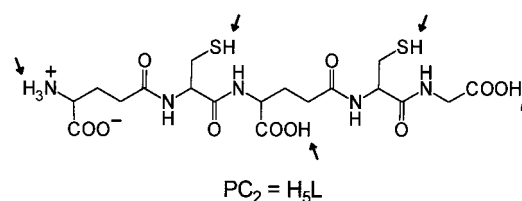
## Eine komplexchemische Basis für die biologische Funktion der Phytochelatine\*\*

Jens Johanning und Henry Strasdeit\*

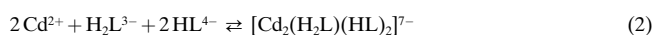
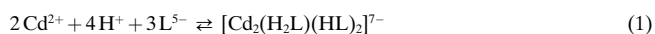
Professor Bernt Krebs zum 60. Geburtstag gewidmet

Organismen reagieren unter Schwermetallstress, hervorgerufen durch toxische Metalle, mit unterschiedlichen Entgiftungsstrategien.<sup>[1]</sup> Pflanzen synthetisieren dabei kurze Peptide der Zusammensetzung  $(\gamma\text{-Glu-Cys})_n\text{-Gly}$  ( $n = 2 - 11$ ), die Phytochelatine ( $\text{PC}_n$ ),<sup>[2]</sup> die Metallionen komplexieren und dadurch deren Toxizität herabsetzen.<sup>[3]</sup> Am besten charakterisiert sind die Phytochelatinkomplexe des Cadmiums.<sup>[4]</sup> Die Bioanorganik hat allerdings hier noch ein recht grobes Bild, unter anderem wegen des heterogenen Charakters der nativen Komplexe. Zudem fehlen Daten der thermodynamischen Stabilitäten, die für ein tiefergehendes Verständnis der biologischen Funktion der  $\text{PC}_n$  unerlässlich sind.

Wir haben dazu das System  $\text{Cd}^{II}/\text{PC}_2$  mit potentiometrischer Titration<sup>[5]</sup> untersucht, um unter definierten Bedingungen (siehe *Experimentelles*) Informationen über die darin auftretenden Komplexe zu gewinnen.  $\text{PC}_2$ , das einfachste Phytochelatin, ist eine fünfprotonige Säure ( $\text{H}_5\text{L}$ ). Für den



freien Liganden ergaben sich, ausgehend von der vollständig protonierten Form  $\text{HPC}_2^+$  ( $\text{H}_6\text{L}^+$ ), die Protonierungskonstanten  $\text{p}K_1 = 2.39(5)$ ,  $\text{p}K_2 = 3.18(3)$ ,  $\text{p}K_3 = 4.01(7)$ ,  $\text{p}K_4 = 8.75(9)$ ,  $\text{p}K_5 = 9.03(3)$  und  $\text{p}K_6 = 10.04(12)$ .<sup>[6]</sup> Die gefundenen Komplexspezies sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die dort angegebenen  $\lg\beta$ -Werte beziehen die Protonierungsgleichgewichte der Liganden [Gl. (1)] ein. Sie sind die in den Verfeinerungen direkt ermittelten Größen. Für komplexchemische Betrachtungen sind jedoch die daraus berechneten  $\lg K$ -Werte nützlicher, mit denen Gleichgewichte wie das in Gleichung (2) quantitativ erfaßt werden.



Die Speziesmodelle wurden nach allgemeinen Kriterien entwickelt und bewertet.<sup>[5]</sup> Zusätzlich standen einige spezielle Anhaltspunkte zur Verfügung:

[\*] Priv.-Doz. Dr. H. Strasdeit, Dipl.-Chem. J. Johanning  
Fachbereich Chemie der Universität  
Carl-von-Ossietzky-Straße 9–11, D-26129 Oldenburg  
Fax: (+49) 441-798-3329  
E-mail: strasdeit@chemie.uni-oldenburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. M. H. Zenk für die Überlassung des Phytochelatin-Trifluoracetats.

a) Die ausgeprägte Tendenz von  $\text{Cd}^{\text{II}}$ , Thiolate unter Bildung einer  $\text{S}_4$ -Umgebung zu binden: Bei Thiolatunter-schuß entstehen Mehrkernkomplexe wie  $[\text{Cd}_2(\text{SR})_6]^{2-}$  und  $[\text{Cd}_4(\text{SR})_{10}]^{2-}$ , die zweifach verbrückende Liganden enthalten.<sup>[7]</sup>

b) Cd-EXAFS-Ergebnisse (EXAFS = extended x-ray absorption fine structure), die eine  $\text{S}_4$ -Koordinations sowohl für isolierte  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_n$ -Komplexe als auch für  $\text{Cd}^{\text{II}}$  in cadmium-belasteten Pflanzenzellen belegen.<sup>[4a, b]</sup> In einigen Fällen gibt es dabei Hinweise auf mehrkernige Komplexe.<sup>[4b]</sup> Außerdem weisen die EXAFS-Daten auf eine  $\text{O}_6$ -Umgebung von Cadmium in mäßig sauren Lösungen hin.

c) Parallel zu den potentiometrischen Titrations durchgeführte Analysen mit einer cadmiumselektiven Elektrode. Vorhersagen, die ein Speziesmodell über den pH-abhängigen Verlauf der Konzentration von unkomplexiertem  $\text{Cd}^{\text{II}}$  macht, konnten so experimentell überprüft werden.

Im System  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_2$  entstehen hinreichend stabile Komplexe nur mit solchen Liganden, in denen mindestens eine der Sulfhydrylfunktionen deprotoniert ist. Dabei können zwei Kategorien unterschieden werden (Tabelle 1): Komplexe, die

Tabelle 1. Komplexspezies im System  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_2$ .<sup>[a]</sup>

Komplexformel	Zusammen-setzung	$\lg \beta$	$\lg K^{\text{Cd}}$	$\text{PC}_2:\text{Cd}^{\text{II}}$		
				1:1	1.5:1	2:1
$[\text{Cd}(\text{H}_6\text{L})]^{3+}$	( $\text{LCdH}_6$ )	40.3	2.9	+	+	+
$[\text{Cd}(\text{H}_3\text{L})]^{2+}$	( $\text{LCdH}_3$ )	37.4	2.4	+	+	+
$[\text{Cd}_3(\text{H}_2\text{L})_3]^{3-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_6$ )	87.0	9.9	+	+	+
$[\text{Cd}_3(\text{H}_2\text{L})_2(\text{HL})]^{4-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_5$ )	82.4	11.4	+	+	
$[\text{Cd}_3(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_2]^{5-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_4$ )	77.4	12.8	+	+	
$[\text{Cd}_2(\text{HL})_2]^{4-}$	( $\text{L}_2\text{Cd}_2\text{H}_2$ )	45.6	12.8	+		
$[\text{Cd}_2(\text{HL})\text{L}]^{5-}$	( $\text{L}_2\text{Cd}_2\text{H}$ )	36.7	13.3	+		
$[\text{CdL}]^{3-}$	( $\text{LCd}$ )	11.7	11.7	+		
$[\text{Cd}_3(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_2]^{7-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_4$ )	71.8	16.3		+	
$[\text{Cd}_2(\text{HL})_3]^{8-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_2\text{H}_3$ )	63.1	16.5		+	
$[\text{Cd}_2(\text{HL})_2\text{L}]^{9-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_2\text{H}_2$ )	53.7	16.8		+	
$[\text{Cd}_2(\text{HL})\text{L}_2]^{10-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_2\text{H}$ )	44.1	17.0		+	
$[\text{Cd}_3\text{L}_3]^{11-}$	( $\text{L}_3\text{Cd}_3$ )	33.0	16.5		+	
$[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})_4]^{8-}$	( $\text{L}_4\text{Cd}_2\text{H}_8$ )	108.8	16.3			+
$[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})_3(\text{HL})]^{9-}$	( $\text{L}_4\text{Cd}_2\text{H}_7$ )	102.4	17.6			+
$[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})_2(\text{HL})_2]^{10-}$	( $\text{L}_4\text{Cd}_2\text{H}_6$ )	95.5	18.6			+
$[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_3]^{11-}$	( $\text{L}_4\text{Cd}_2\text{H}_5$ )	87.7	19.3			+
$[\text{Cd}(\text{HL})_2]^{6-}$	( $\text{L}_2\text{CdH}_2$ )	37.7	17.6			+
$[\text{Cd}(\text{HL})\text{L}]^{7-}$	( $\text{L}_2\text{CdH}$ )	28.6	18.5			+
$[\text{CdL}_2]^{8-}$	( $\text{L}_2\text{Cd}$ )	18.0	18.0			+

[a]  $\lg K^{\text{Cd}}$  gibt die Stabilität pro  $\text{Cd}^{\text{II}}$ -Ion eines  $m$ -kernigen Komplexes an;  $\lg K^{\text{Cd}} = 1/m \lg K$ . Die mittlere geschätzte Standardabweichung für die  $\lg \beta$ - und die  $\lg K^{\text{Cd}}$ -Werte beträgt jeweils  $\pm 0.2$ . Die drei letzten Spalten informieren darüber, welche Komplexe bei der jeweiligen Gesamtzusammensetzung des Systems auftreten.

dieselbe Zahl der Liganden und  $\text{Cd}^{\text{II}}$ -Ionen enthalten ( $\lg K^{\text{Cd}} = 9.9 - 13.3$ ), und solche mit mehr Liganden als Metallionen ( $\lg K^{\text{Cd}} = 16.3 - 19.3$ ). Die Konsequenzen, die sich daraus unter biologischen pH- und Konzentrationsbedingungen ergeben, lassen sich aus dem in Abbildung 1 gezeigten Speziesverteilungsdiagramm ablesen. Das dort vorgegebene Cysteinyl: $\text{Cd}^{\text{II}}$ -Verhältnis von 3:1 tritt in nativen Komplexen kurzkettiger Phytochelatine ( $n = 2 - 4$ ) auf;<sup>[4c]</sup> die Gesamtkonzentration von  $50 \mu\text{M}$  Cadmium entspricht etwa derjenigen in hochbelasteten Pflanzenzellen. Bei pH 7.3, einem typischen Wert im Cytoplasma höherer Pflanzen,<sup>[8]</sup> ist  $[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})-$

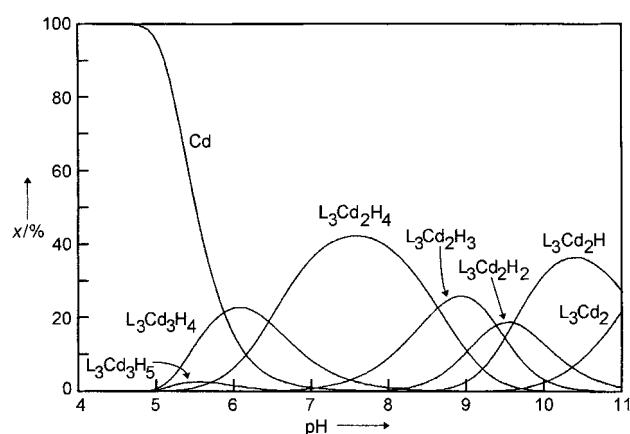


Abb. 1. pH-Abhängige Verteilung der Komplexspezies (Anteile  $x$  [%]) bei einer Gesamtzusammensetzung  $\text{PC}_2:\text{Cd}^{\text{II}} = 1.5:1$  und einer Cd-gesamtkonzentration von  $50 \mu\text{M}$  (entsprechend 100 %).

( $\text{HL})_2]^{7-}$  ( $\text{L}_3\text{Cd}_2\text{H}_4$ ) der vorherrschende Komplex. Er weist vermutlich eine überwiegende, aber nicht ausschließliche Schwefelkoordination auf, da in  $\text{H}_2\text{L}^{3-}$  eine der beiden SH-Gruppen noch nicht deprotoniert ist. Somit ist einerseits ein  $\{\text{S}_2\text{Cd}(\mu\text{-S})_2\text{CdS}(\text{O})_x\}$ -Strukturfragment möglich, wobei dieses nicht den EXAFS-Ergebnissen (siehe oben) widerspricht. Diese schließen prinzipiell einen geringen Sauerstoffanteil an der Koordination nicht aus. Andererseits könnte aber auch ein  $\{\text{S}_2\text{Cd}(\mu\text{-S})_2\text{CdS}(\text{SH})\}$ -Zentrum mit Thiolat- und Thiolkoordination vorliegen. Die Koordination von Thiolen an  $\text{Cd}^{\text{II}}$  tritt nur selten auf, doch wurde z.B. über den Komplex  $[\text{Cd}_3(\text{SR})_6(\text{HSR})]$  ( $\text{R} = -2,4,6\text{-iPr}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ) mit gemischter Thiol-Thiolat-Ligandensphäre berichtet.<sup>[9]</sup>

Bei pH 7.3 liegen noch 0.5 % des Cadmiums nichtkomplexiert vor. Auch wenn man für die anderen Phytochelatine ( $n \geq 3$ ) etwas höhere Stabilitäten annehmen kann,<sup>[10]</sup> zeigt dieser Wert doch, daß die  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_n$ -Komplexe keineswegs extrem stabil sind. Dementsprechend sind sie in Pflanzenzellen auch nicht die Langzeitspeicherform für Cadmium, sondern werden vom Cytosol in die Vakuole transportiert, in der  $\text{Cd}^{\text{II}}$  in einem noch nicht endgültig geklärten Bindungszustand verbleibt.<sup>[11]</sup>

Unsere Stabilitätsdaten belegen, daß  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_n$ -Komplexe im sauren Milieu der Vakuole größtenteils bis vollständig dissoziieren. Bei pH 5.4, einem typischen Wert in den Vakuolen höherer Pflanzen,<sup>[8]</sup> sind im System  $\text{Cd}^{\text{II}}/\text{PC}_2$  (Abb. 1) 62 % des Cadmiums freigesetzt. Beträgt die Gesamtkonzentration in Cadmium statt  $50 \mu\text{M}$  nur  $5 \mu\text{M}$ , so sind es bei dem gleichen pH-Wert bereits 100 %. Diese Dissoziation ermöglicht es der Pflanzenzelle, die Phytochelatine zurückzugewinnen, und dürfte deshalb biologisch von erheblicher Bedeutung sein.<sup>[12]</sup> Die koordinationschemischen Gründe dafür sind erstens, daß sich keine Komplexe der potentiellen Carboxylatliganden  $\text{H}_3\text{L}^{2-}$  und  $\text{H}_4\text{L}^-$  bilden, und zweitens die geringen Stabilitäten der Komplexe mit äquimolaren Ligand- und Metallanteilen (siehe oben). So hat im  $\text{PC}_2:\text{Cd}^{\text{II}}$ -System (1.5:1) im schwach Sauren nur noch der Komplex  $[\text{Cd}_3(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_2]^{5-}$  ( $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_4$ ) einen nennenswerten Einfluß. Sein  $\lg K^{\text{Cd}}$ -Wert ist mit 12.8 aber deutlich niedriger als etwa der von  $[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_2]^{7-}$  ( $\lg K^{\text{Cd}} = 16.3$ ). Als zentrale Baugruppe der dreikernigen Komplexe  $\text{L}_3\text{Cd}_3\text{H}_p$  ( $p = 4 - 6$ )

erscheint ein  $\text{Cd}_3(\mu\text{-S})_3$ -Sechsring plausibel, wie er auch im  $\beta$ -„Cluster“ der Metallothioneine auftritt.<sup>[1]</sup>

Die hier vorgestellten Ergebnisse erklären wesentliche Beobachtungen im Zusammenhang mit der biologischen Funktion der Phytochelatine. Sie können darüber hinaus für mögliche Anwendungen dieser Peptide, z. B. in Schwermetallbiosensoren, von Nutzen sein.

## Experimentelles

Meßapparatur: Hochleistungs-pH-Meter pMX2000 (WTW, Ablesegenauigkeit: 0.001 pH-Einheiten) mit Temperaturfühler, Dosiersystem ACCU-STEP (Tri-Continent Scientific), Einstabmeßkette 2GE1-DOKA (Jumo) mit Doppelkammersystem (Salzbrücke), cadmiumselektive Elektrode Cd500 (WTW), Titriergefäß mit Thermostatmantel. Chemikalien: analysenreines  $\text{HPC}_2\text{CF}_3\text{COO}^-$  (C/H/F/N/S),  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  p. a., 0.1 M wäßrige KOH-Lösung (Aldrich, Volumetrie-Standard), 0.1 M Salpetersäure (Aldrich, Volumetrie-Standard),  $\text{KNO}_3$  (Fluka, MicroSelect, >99.5%). Meßbedingungen: wäßrige Lösung,  $T = 25.00 \pm 0.02^\circ\text{C}$ , Ionenstärke  $I = 1.00\text{ M}$  über die gesamte Titration konstant gehalten mit  $\text{KNO}_3$  als Grundelektrolyt, wassergesättigte  $\text{N}_2$ -Schutzgasatmosphäre. Der  $\text{pK}_\text{w}$ -Wert wurde zu 13.76 bestimmt. Kalibrierung von pH-Meter und Elektroden durch Starke-Säure/starke-Base-Titration.<sup>[13]</sup> Testsystem:  $\text{Ni}^{II}/\text{Glycin}$ .<sup>[14]</sup> Titrationsbeispiel: 67.1  $\mu\text{mol}$   $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  und 100.7  $\mu\text{mol}$  (65.8 mg)  $\text{HPC}_2\text{CF}_3\text{COO}^-$  in 50.0 mL Grundelektrolytlösung, mit bekannter Menge Salpetersäure auf pH 2.5 eingestellt, Titration mit carbonatfreier 0.1016 M KOH-Lösung ( $I = 1.00\text{ M}$ ) bis pH 10.5.  $\text{pK}_\text{a}$ -Werte: fünf Titrationen mit insgesamt 336 Meßpunkten ( $\sigma_\text{fit} = 0.0039 - 0.0086$ ). Komplexbildungskonstanten: sieben Titrationen mit unterschiedlichen  $\text{PC}_2:\text{Cd}^{II}$ -Verhältnissen und insgesamt 677 Meßpunkten ( $\sigma_\text{fit} = 0.0021 - 0.0086$ ). Verwendetes Programm: BEST.<sup>[5]</sup>

Eingegangen am 7. April 1998 [Z11694]

**Stichwörter:** Bioanorganische Chemie • Cadmium • Komplexstabilitäten • Phytochelatine • Potentiometrie

- [1] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 2. Aufl., Teubner, Stuttgart, **1995**, S. 336–356.
- [2] E. Grill, E.-L. Winnacker, M. H. Zenk, *Science* **1985**, 230, 674–676.
- [3] Übersichten: a) M. H. Zenk, *Gene* **1996**, 179, 21–30; b) W. E. Rauser, *Annu. Rev. Biochem.* **1990**, 59, 61–86.
- [4] Siehe z. B.: a) H. Strasdeit, A.-K. Duhme, R. Kneer, M. H. Zenk, C. Hermes, H.-F. Nolting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1129–1130; b) A.-K. Duhme, Dissertation, Universität Oldenburg, **1993**; c) R. Kneer, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1997**, 44, 69–74.
- [5] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, *Determination and Use of Stability Constants*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1992**.
- [6] In Klammern: geschätzte Standardabweichung in Einheiten der letzten Nachkommastelle (zur Definition siehe z. B.: L. A. Currie, G. Svehla, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 595–608).
- [7] B. Krebs, G. Henkel, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 785–804; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 769–788.
- [8] A. Kurkdjian, J. Guern, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1989**, 40, 271–303.
- [9] K. Tang, X. Jin, A. Li, S. Li, Z. Li, Y. Tang, *J. Coord. Chem.* **1994**, 31, 305–320.
- [10] Biochemische und spektroskopische Untersuchungen stützen qualitativ diese Annahme.<sup>[3]</sup>
- [11] Wegen des teilweisen Auftretens von Sulfid als Ligand sind die Verhältnisse kompliziert (siehe z. B. die Diskussion in Lit. [4c]).
- [12] In welchem Maße auch Prozesse eine Rolle spielen, die an das Dissoziationsgleichgewicht gekoppelt sind, wie die Komplexbildung zwischen  $\text{Cd}^{II}$  und Liganden der Vakuole, muß noch näher untersucht werden.
- [13] M. Meloun, J. Havel, E. Högföldt, *Computation of Solution Equilibria*, Ellis Horwood, Chichester, **1988**, S. 20–22.
- [14] A. Braibanti, G. Ostacoli, P. Paoletti, L. D. Pettit, S. Sammartano, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 1721–1728.

## Effiziente Synthese eines neuartigen Estron-Talaromycin-Hybrid-Naturstoffes\*\*

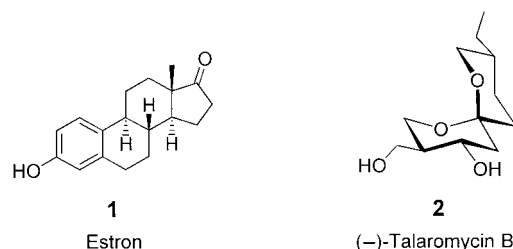
Lutz F. Tietze,\* Gyula Schneider,\* János Wölfling, Thomas Nöbel, Christian Wulff, Ingrid Schubert und Angela Rübeling

Professor Wolfgang Steglich zum 65. Geburtstag gewidmet

Eine wichtige Aufgabe der Organischen Chemie ist die Entwicklung neuartiger biologisch aktiver Substanzen. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den Naturstoffen zu, die in vielfältiger Weise entweder direkt oder als Leitstrukturen verwendet werden. Beispiele hierzu sind die von Steglich und Anke beschriebenen Strobilurine<sup>[1]</sup> sowie das von Höfle beschriebene Epothilon.<sup>[2]</sup>

Dies darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß es nicht einfach ist, neue interessante Naturstoffe aufzufinden. Ein nahezu unerschöpfliches Reservoir an neuartigen Strukturen hoher Diversität steht allerdings durch die Verknüpfung von zwei oder mehreren Naturstoffen zu Hybrid-Naturstoffen bereit. Dieser Weg wird zumindest im Ansatz auch von der Natur beschritten, z. B. in der kombinierten Biosynthese von Vitamin E, das aus einem Terpen und Shikimisäure entsteht.<sup>[3]</sup> Weiterhin ist Vincristin zu nennen, das aus einem Aspidosperma- und einem Iboga-Alkaloid gebildet wird und das eines der wichtigsten Mittel zur Behandlung akuter Leukämie bei Kindern ist.<sup>[4]</sup>

Während die enzymatische Bildung von Hybrid-Naturstoffen mit genetischen Manipulationen zur Zeit intensiv untersucht wird,<sup>[5]</sup> gibt es bisher nur wenige Ansätze zur chemischen Synthese derartiger Verbindungen.<sup>[6]</sup> Hier beschreiben wir einen neuartigen pharmakologisch interessanten Hybrid-Naturstoff, der aus Estron **1** und dem biologisch



- [\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. T. Nöbel, Dipl.-Chem. C. Wulff, I. Schubert, A. Rübeling  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Fax: (+49) 551-399476  
E-mail: ltietze@gwdg.de  
Prof. Dr. G. Schneider, Dr. J. Wölfling  
Department of Organic Chemistry, József Attila University  
Dom tér 8, H-6720 Szeged (Ungarn)  
Fax: (+36) 62-454276  
E-mail: schneider@chem.u-szeged.hu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 416), vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (Projekt-Nr. UNG-061-96) gefördert. J.W. dankt der ungarischen nationalen Wissenschaftsstiftung für ein János-Bolyai-Stipendium (T016122 und F016119) und C.W. dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium.