

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

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 Schwermetall-biosensoren, von Nutzen sein.

Experimentelles

Meßapparatur: Hochleistungs-pH-Meter pMX 2000 (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 Thermostattmantel. Chemikalien: analyesenreines $\text{HPC}_2^+ \text{CF}_3\text{COO}^-$ (C/H/F/N/S), $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ p.a., 0.1M wäßrige KOH-Lösung (Aldrich, Volumetrie-Standard), 0.1M Salpetersäure (Aldrich, Volumetrie-Standard), 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 KNO_3 als Grundelektrolyt, wassergesättigte N_2 -Schutzgasatmosphäre. Der pK_w -Wert wurde zu 13.76 bestimmt. Kalibrierung von pH-Meter und Elektroden durch Starke-Säure/starke-Base-Titration.^[13] Testsystem: $\text{Ni}^{II}/\text{Glycin}$.^[14] Titrationsbeispiel: 67.1 μmol $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ und 100.7 μmol (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. pK_a -Werte: fünf Titrationen mit insgesamt 336 Meßpunkten ($\sigma_{fit} = 0.0039 - 0.0086$). Komplexbildungskonstanten: sieben Titrationen mit unterschiedlichen $\text{PC}_2^+/\text{Cd}^{II}$ -Verhältnissen und insgesamt 677 Meßpunkten ($\sigma_{fit} = 0.0021 - 0.0086$). Verwendetes Programm: BEST.^[5]

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.^[3]
- [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 Cd^{II} und Liganden der Vakuole, muß noch näher untersucht werden.
- [13] M. Meloun, J. Havel, E. Höglfeldt, *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**

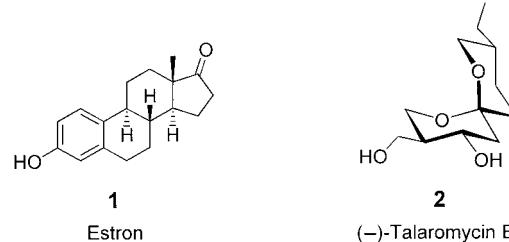
Lutz F. Tietze,* Gyula Schneider,* János Wölfling, Thomas Nöbel, Christian Wulff, Ingrid Schubert und Angela Rübeling

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^[1] sowie das von Höfle beschriebene Epothilon.^[2]

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.^[3] 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.^[4]

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



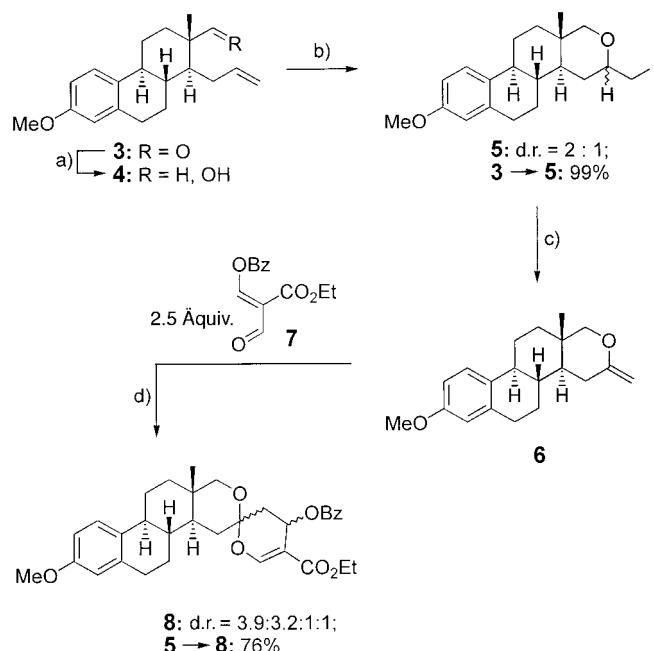
[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. T. Nöbel, Dipl.-Chem. C. Wulff, I. Schubert, A. Rübeling
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551-399476
E-mail: ltietze@gwdg.de

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.

hochaktiven Mycotoxin Talaromycin B **2** aufgebaut ist.^[7] Die Kombination eines Toxins mit einem Steroid wurde gewählt, da Steroide in der Lage sind, die Zellmembran zu durchdringen und an den Zellkern zu binden.^[8]

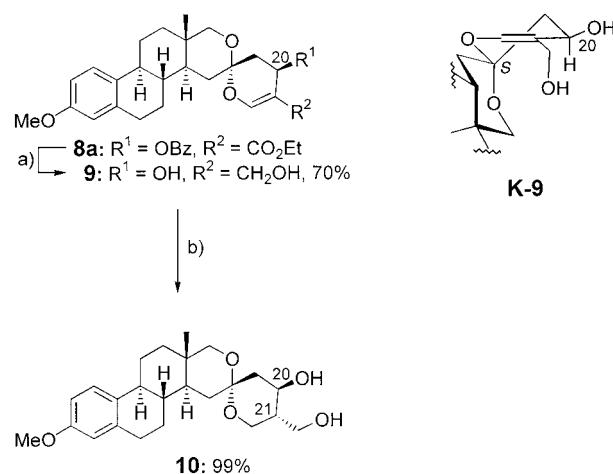
Zur Synthese wurde das Secoestronederivat **3** verwendet, das in vier Stufen aus **1** zugänglich ist.^[9] Die Reduktion von **3** mit Natriumborhydrid in Methanol bei 20 °C führte zum Alkohol **4**, aus dem durch Umsetzung mit Iod über ein intermediäres Iodoniumion quantitativ das Iodmethyltetrahydropyran **5** als 2:1-Diastereomerengemisch erhalten wurde (Schema 1). Die geringe Diastereoselektivität der Reaktion



ist unerheblich, da im nachfolgenden Schritt das neu gebildete stereogene Zentrum wieder zerstört wird. So lieferte die Eliminierung mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.1]undec-7-en (DBU) als Base den exocyclischen Enolether **6**. Die Reaktion wird bei 90 °C ohne Lösungsmittel durchgeführt; auf diese Weise konnte eine Isomerisierung der Doppelbindung vermieden werden. Der Enolether ist allerdings nicht haltbar und wurde deshalb direkt mit dem *O*-Benzoyldiformylsäureethylester **7** in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[10] zum Spiroacetal **8** umgesetzt, das als Gemisch aus vier Diastereomeren im Verhältnis 3.9:3.2:1:1 in 76 % Gesamtausbeute entsteht.

Das Hauptdiastereomer **8a** wurde nach Chromatographie in kristalliner Form erhalten und seine Struktur durch Kristallstrukturanalyse aufgeklärt.^[11] Die relative Konfiguration der neu gebildeten stereogenen Zentren in **8a** resultiert aus einem *exo*-Angriff des Heterodiens **7** *anti* zur angulären Methylgruppe in **6**.

Die Reduktion der beiden Estergruppen in **8a** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) führte in 70 % Ausbeute zum Diol **9** (Schema 2). Die nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung in **9** bei 50 bar Wasserstoffdruck in



Methanol/Essigsäureethylester mit Platindioxid als Katalysator lieferte den erwünschten Estron-Talaromycin-Hybrid-Naturstoff **10** in quantitativer Ausbeute.^[12] Das neu gebildete stereogene Zentrum von **10** resultiert hierbei aus einer β -Addition des Wasserstoffs an die olefinische Doppelbindung. Die hohe Stereoselektivität der Hydrierung kann sowohl auf eine stereoelektronische Kontrolle als auch auf die dirigierende Wirkung der β -ständigen Hydroxygruppe an C-21 zurückgeführt werden.^[13] So sollte unter der Annahme, daß **K-9** die stabilste Reaktivkonformation des Übergangszustands ist, die Hydrierung von der β -Seite über eine energetisch günstige sesselförmige Anordnung zum erhaltenen Produkt führen.^[14]

Die Konfiguration an C-20 wurde durch die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten des Signals von 20-H bei $\delta = 3.81$ bestimmt. Die Kopplungskonstanten $J_1 = J_2 = 10.9$ Hz und $J_3 = 4.9$ Hz resultieren aus zwei axial-axial- und einer axial-äquatorial-Kopplung. Dieses Kopplungsmuster ist nur für das angegebene Diastereomer **10** möglich.

Zur Prüfung der biologischen Aktivität von **9** und **10** wurde deren In-vitro-Wirkung auf humane Carcinomzellen der Zelllinie A 549 bestimmt. Hierzu wurden jeweils 10^2 bis 10^5 Zellen in 6-Well-Multischalen gegeben und jeweils 24 h mit den beiden Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen im Kulturmedium DMEM, das 10 % fötales Kälberserum enthielt, inkubiert. Nach 11 d Kultivierung bei 37 °C an Luft mit einem CO_2 -Gehalt von 7.5 % wurden die Klone mit Löffler-Methylenblau angefärbt, und die relative Klonbildungsraten wurde bestimmt.^[15] Die effektive Dosis (ED_{50}) beträgt ca. 30 μm und liegt damit nur wenig unterhalb der Cytotoxizität von Aldophosphamid, dem aktiven Metaboliten des bekannten Cytostatikums Cyclophosphamid.^[16]

Die beschriebene effiziente Synthese von **10** mit einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt eröffnet den Zugang zu neuartigen Hybrid-Naturstoffen, die aus einem Steroid und einem Mycotoxin aufgebaut sind und die interessante biologische Aktivitäten aufweisen. So ergaben In-vitro-Tests mit **9** und **10** eine starke cytotoxische Wirkung auf humane Carcinomzellen.

Eingegangen am 23. April 1998 [Z11769]

Stichwörter: Cycloadditionen · Cytostatica · Mycotoxine · Spiroverbindungen · Steroide

- [1] S. Zapf, A. Werle, T. Anke, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 255–257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 196–198.
- [2] a) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, P. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567–1569; b) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Nr. 15.
- [3] a) T. Netscher, *Chimia* **1996**, *50*, 563–567; b) T. Furuya, T. Yoshikawa, T. Kimura, H. Kaneko, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2741–2747; c) A. Stocker, H. Fretz, H. Frick, A. Rüttimann, W.-D. Woggon, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1129–1134.
- [4] a) P. Magnus, J. S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232–10245; b) W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1752–1760.
- [5] a) R. Pieper, C. Kao, C. Khosla, G. Luo, D. E. Cane, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 297–302; b) A. Nakagawa, S. Omura, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 717–741.
- [6] Beispiele für die Kombination von Partialstrukturen von Naturstoffen wurden beschrieben: a) J. Wang, P. J. De Clercq, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1698–1701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1749–1752; b) I. Scherlitz-Hofmann, M. Dubs, R. Krieg, B. Schönecker, M. Kluge, D. Sicker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2345–2351; c) K. M. Depew, M. Zeman, S. H. Boyer, D. J. Denhart, N. Ikemoto, D. M. Crothers, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2972–2975; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2797–2801.
- [7] a) G. D. Lynn, N. J. Phillips, W. C. Hutton, J. Shabanowitz, D. I. Fennel, R. J. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7319–7322; b) L. F. Tietze, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476–2481; c) K. Mori, M. Ikuunaka, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 45–58; d) M. M. Midland, J. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1143–1144.
- [8] M. Beato, P. Herrlich, G. Schütz, *Cell* **1995**, *83*, 851–857; G. F. Allan, X. Leng, S. Y. Tsai, N. L. Weigel, D. P. Edwards, B. W. O’Malley, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 19513–19520.
- [9] Gy. Schneider, S. Bottka, L. Hackler, J. Wölfing, P. Sohár, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 263–267.
- [10] a) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120; b) L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62.
- [11] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101429“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] **10:** Schmp. 150 °C (Zersetzung); $[\alpha] = +109.7$ ($c = 0.3$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_4]\text{MeOH}$, 500 MHz): $\delta = 0.98$ (s, 3 H, 18-H), 1.15–1.35 (m, 2 H, 12-H_a), 1.38–1.50 (m, 3 H, 14-H, 11-H_b), 1.55–1.70 (m, 3 H, 19-H_b, 9-H, 8-H), 1.73 (dd, $J = 13.1$, 3.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 1.92–1.96 (m, 1 H, 7-H_a), 2.00 (dd, $J = 12.6$, 5.0 Hz, 1 H, 19-H_a), 2.23–2.33 (m, 2 H, 15-H_a), 2.77–2.80 (m, 2 H, 6-H_a), 3.08 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 17-H_a), 3.29–3.31 (m, 3 H, 21-H, 20-OH, 21-CH₂OH), 3.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 17-H_b), 3.46 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 22-H_b), 3.49 (dd, $J = 11.3$, 7.5 Hz, 1 H, 22-H_a), 3.72 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.76 (dd, $J = 11.2$, 4.8 Hz, 1 H, 21-CH_aOH), 3.81 (td, $J = 10.9$, 4.9 Hz, 1 H, 20-H), 3.83 (dd, $J = 11.2$, 3.8 Hz, 1 H, 21-CH_bOH), 6.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.66 (dd, $J = 8.5$, 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_4]\text{MeOH}$): $\delta = 16.34$ (C-18), 26.71 (C-11), 26.85 (C-12), 30.91 (C-13), 34.51 (C-6), 35.36 (C-7), 36.37 (C-15), 39.93 (C-14), 42.95 (C-9), 45.07 (3-OCH₃), 45.73 (C-19), 47.51 (C-8), 55.54 (C-21), 61.73 (C-22), 62.61 (21-CH₂OH), 66.29 (C-20), 73.16 (C-17), 99.84 (C-16), 112.6 (C-2), 114.4 (C-4), 127.0 (C-1), 133.8 (C-10), 138.8 (C-5), 159.0 (C-3).
- [13] a) J. M. Brown, S. A. Hall, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1393–1396; b) J. M. Brown, S. A. Hall, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4639–4646; c) R. D. Stolow, K. Sachdev, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 960–966.
- [14] Kraftfeldrechnungen an **9** deuten darauf hin, daß **K-9** die stabilste Konformation im Grundzustand ist.

- [15] L. F. Tietze, R. Hannemann, W. Buhr, M. Loegers, P. Menningen, M. Lieb, D. Starck, T. Grote, A. Doering, I. Schuberth, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2840–2842; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2674–2675.
- [16] L. F. Tietze, M. Neumann, T. Möllers, R. Fischer, K.-H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, E. Jähde, *Cancer. Res.* **1989**, *49*, 4179–4184.

Kolloidgebundene Katalysatoren für die ring-öffnende Metathesepolymerisation: Kombination von homogenen und heterogenen Eigenschaften**

Marcus Bartz, Jörg Küther, Ram Seshadri und Wolfgang Tremel*

Die Vor- und Nachteile von molekularen (homogenen) gegenüber oberflächengebundenen (heterogenen) Katalysatoren sind hinreichend bekannt. Die bisherigen Entwicklungen haben Systeme hervorgebracht, die beide Arten der Katalyse miteinander kombinieren, indem katalytisch aktive Endgruppen an lösliche Polymere gebunden werden, die sich an große hochverzweigte Makromoleküle binden lassen.^[1] Der Gebrauch von Übergangsmetallionen als innerem Teil (als „supramolekularem Klebstoff“) der hochverzweigten Systeme schafft ebenfalls Möglichkeiten, neue Hybridkatalysatoren zu konstruieren.^[2] Ausgehend davon, daß thiolfunktionalisierte Goldkolloide sich wie Moleküle verhalten (sie sind flüchtig, löslich, chromatographierbar etc.) und gleichzeitig eine Oberfläche aufweisen, die der (111)-Oberfläche von massivem Gold ähnlich ist, haben wir ein Thiol verwendet, um einen Rutheniumkatalysator zur ringöffnenden Metathesepolymerisation (ROMP) auf Goldkolloidoberflächen aufzubauen. Das kolloidgebundene Rutheniumsystem katalysiert die ringöffnende Polymerisation von Norbornen zu Polynorbornen in Dichlormethan. Gleichzeitig ist es in Aceton gut löslich und kann dadurch leicht wieder zurückgewonnen werden. Ein weiterer interessanter Aspekt des hier vorgestellten Katalysatorsystems besteht in der weit höheren Umsatzfrequenz (turnover frequency, TOF) des gebundenen Katalysators im Vergleich zu der des nichtgebundenen molekularen Katalysators.

Goldsalze können in Toluol in Gegenwart von langkettigen Thiolmolekülen reduziert werden^[3] und geben ein Material, das nahezu ideal die Welt der molekularen Chemie mit der makroskopischen Welt ausgedehnter Festkörper verbindet

[*] Prof. Dr. W. Tremel, M. Bartz, Dipl.-Chem. J. Küther, Dr. R. Seshadri
Institut für Anorganische Chemie und Analytische Chemie
der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 24, D-55099 Mainz
Fax: (+49) 06131-393922
E-mail: tremel@indigotrem1.chemie.uni-mainz.de

[**] Wir danken Professor Dr. Wolfgang Knoll für das großzügige Überlassen der SPS-Meßanlage, der Arbeitsgruppe von Professor R. Zentel für die GPC-Messungen, der Firma Degussa, Hanau, für Chemikalienspenden und Dr. Christoph Janiak für hilfreiche Diskussionen.