

## Lösungsmittelfreie organische Synthesen

Jürgen O. Metzger\*

Da es notwendig ist, die Menge an giftigen Abfällen und Nebenprodukten aus chemischen Prozessen zu verringern, müssen neue, umweltfreundlichere Synthesemethoden entwickelt werden, bei denen weniger toxische Substanzen verwendet werden. Es ist an der Zeit, auch bei der Entwicklung von neuen Synthesen ökologische Gesichtspunkte zu beachten und diese bei der Qualitätsbeurteilung als wichtigen Aspekt anzusehen.<sup>[1]</sup> Dabei kommt den Lösungsmitteln eine besondere Bedeutung zu, da sie meist in großen Mengen eingesetzt werden. Organische Lösungsmittel sind häufig ökologisch bedenklich, und ihr Gebrauch sollte dementsprechend möglichst verringert oder ganz vermieden werden. Natürlich werden sie in der Industrie so gut wie möglich zurückgewonnen. Dies gelingt aber nur selten wirklich vollständig, so daß dennoch organische Lösungsmittel aus der chemischen Produktion in die Umwelt gelangen und diese stark belasten. Als Alternativen werden Wasser<sup>[2]</sup> oder überkritische Gase – besonders CO<sub>2</sub><sup>[3]</sup> – als Lösungsmittel für organische Reaktionen untersucht.

Das beste Lösungsmittel ist unter ökologischen Gesichtspunkten aber sicherlich: kein Lösungsmittel. Natürlich gibt es eine Reihe von Reaktionen, die schon immer lösungsmittelfrei durchgeführt wurden. Man denke an die zahlreichen industriell wichtigen Gasphasenreaktionen oder an viele Polymerisationen. Diels-Alder- und andere pericyclische Reaktionen werden häufig ohne Lösungsmittel durchgeführt. In den letzten Jahren wurde jedoch verstärkt und gezielt über lösungsmittelfreie Reaktionen berichtet, z.B. Reaktionen zwischen Festkörpern,<sup>[4]</sup> Gasen und Festkörpern<sup>[5]</sup> und auf einem anorganischen Träger,<sup>[6]</sup> wobei die Umsetzung häufig noch durch Mikrowellen beschleunigt oder erst ermöglicht wird.<sup>[7]</sup> Ferner gibt es Reaktionen, bei denen mindestens ein Reaktant unter den Bedingungen der Umsetzung flüssig ist und bei denen das üblicherweise verwendete Lösungsmittel einfach weggelassen werden kann. Darüber wird hier berichtet. Zunächst sollen zwei industriell bedeutsame Beispiele besprochen werden, die belegen, daß eine umweltverträglichere Reaktionsführung auch ökonomisch sehr verträglich sein kann. Dann werden – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – einige aktuelle Beispiele lösungsmittelfreier Reaktionen

besprochen, wobei sich die Kategorie „lösungsmittelfrei“ lediglich auf die Umsetzung bezieht. Bei der Aufarbeitung hingegen werden bis auf wenige Ausnahmen doch wieder Lösungsmittel verwendet. Die Beispiele zeigen, daß diese Reaktionen mit der gleichen oder vielfach sogar mit einer besseren Ausbeute und/oder höheren Selektivität und, wegen der höheren Konzentration der Reaktanden, auf jeden Fall schneller ablaufen.

### *Polypropylen und Polycarbonat*

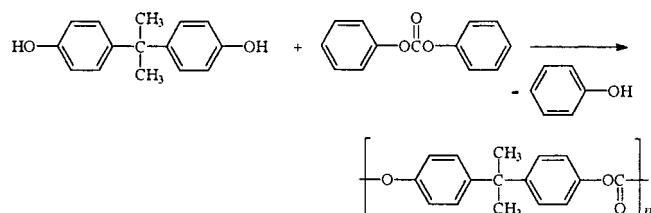
Das jahrzehntelang gebräuchliche Verfahren zur Herstellung von Polypropylen nach dem Ziegler-Natta-Verfahren besteht aus einer Polymerisation in einem relativ leicht flüchtigen Lösungsmittel, z.B. einer Leichtbenzinfraktion. Hierin liegt der Nachteil des Verfahrens, denn bei der Abtrennung und nachfolgenden Trocknung des gebildeten Polymers kann das Lösungsmittel nicht vollständig zurückgewonnen werden. Die Umweltschutzanforderungen sind schwer zu erfüllen. Außerdem entstehen bei der Aufarbeitung der Polymersuspension große Abwassermengen, die behandelt werden müssen. Bei dem neuen Polypropylenprozeß von Hoechst<sup>[8a]</sup> wird ohne Lösungsmittel bei einem Druck von 40 bar mit einem neuen hocheffektiven Katalysator gearbeitet.<sup>[8b]</sup> Bei diesem Verfahren entfallen die Lösungsmittelsemissionen in die Abluft. Geringe Mengen gasförmig gebildeter Kohlenwasserstoffe werden verbrannt. Bei der Herstellung des Polymers fällt deutlich weniger Abwasser an, denn die Menge des eingesetzten Katalysators kann so weit verringert werden, daß dessen Entfernung durch Auswaschen nicht mehr nötig ist. Der Rohstoffeinsatz für 1000 kg Produkt verringerte sich durch diese Verfahrensentwicklung von ursprünglich 1185 auf ca. 1013 kg. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Herstellung von Hochdichte-Polyethylenen erzielt.

Polycarbonate sind amorphe Polymere mit exzellenten Gebrauchseigenschaften. Die Anwendungsbreite reicht von Babyflaschen bis zu CDs. Der überwiegende Anteil der Polycarbonate wird durch Polykondensation von Bisphenol A (Schema 1) mit Phosgen im Zweiphasensystem Natronlauge/Dichlormethan produziert. Die Dichlormethanlösung des Polycarbonats wird zur Entfernung des Koppelprodukts NaCl mit Wasser gewaschen. Dabei lösen sich aber 20 g L<sup>-1</sup> Dichlormethan im Wasser. Das Dichlormethan muß weiterhin vom Polycarbonat entfernt werden, was schwierig ist. Deshalb verbleiben immer chlorierte Verunreinigungen im

[\*] Prof. Dr. J. O. Metzger  
Fachbereich Chemie der Universität  
Carl-von-Ossietzky-Straße 9–11, D-26111 Oldenburg  
Fax: (+49) 441-798-3329  
E-mail: metzger@fb9oc1.chemie.uni-oldenburg.de

Polycarbonat, die sich negativ auf die Polymereigenschaften auswirken.

Komiya et al.<sup>[9]</sup> stellten kürzlich den neuen umweltverträglichen Prozeß der Asahi Chemical Industry Co. zur Produktion von Polycarbonaten vor, der ohne Phosgen und ohne Lösungsmittel auskommt (Schema 1). Bei diesem Prozeß



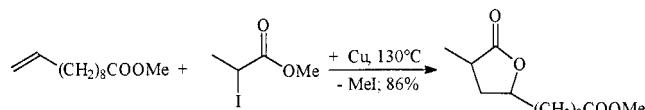
Schema 1. Lösungsmittelfreie Synthese von Polycarbonat aus Bisphenol A und Diphenylcarbonat.<sup>[9]</sup>

wird Bisphenol A mit Diphenylcarbonat in der Schmelze vorpolymerisiert. Nach einer einfach durchzuführenden Kristallisation des Vorpolymerisats erfolgt im Festkörper die Polymerisation zum hochmolekularen Polycarbonat. Dessen Qualität ist höher als die des Produkts des Phosgenprozesses, und die Produktionskosten scheinen ähnlich zu sein.

### Radikalische Additionen

Intermolekulare radikalische Additionen gehören seit einiger Zeit zum Methodenarsenal der präparativen Organischen Chemie. Die bisher dafür eingesetzten Methoden weisen aber für den breiten und industriellen Einsatz unter ökologischen Gesichtspunkten Schwächen auf. Dies gilt besonders für die vielfach verwendeten zinnorganischen Verbindungen.

Übergangsmetallkomplexe und -salze, die durch Elektronenübertragung Radikalreaktionen initiieren, sind eine vielversprechende Alternative, besonders da kürzlich einige Beispiele ohne Verwendung von Lösungsmitteln beschrieben worden sind.<sup>[10, 11]</sup> So wurden  $\alpha$ -Iodcarbonsäureester, durch Elektronenübertragung von metallischem Kupfer initiiert, an Alkene addiert.<sup>[10]</sup> Die Reaktionsführung ist sehr einfach: Alken, Iodverbindung und handelsübliches Kupferpulver wurden ohne weitere Vorbehandlung gemischt und unter Schutzgas auf 130°C erhitzt (Schema 2). Nach einfacher



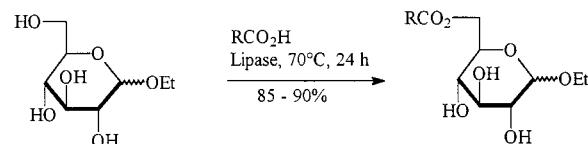
Schema 2. Kupfer-initiierte radikalische Addition von 2-Iodpropansäuremethylester an 10-Undecensäuremethylester.<sup>[10]</sup>

Aufarbeitung wurden die Produkte in guten Ausbeuten erhalten: Die gesamte Reaktion konnte vollständig ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, da das Produkt direkt aus der Reaktionsmischung abdestilliert wurde. Anstelle der Iodverbindung konnte auch die entsprechende, besser zugängliche Bromverbindung eingesetzt werden. In diesem Fall wurde Natriumiodid in äquimolaren Mengen zugesetzt. Da-

bei bildete sich zunächst in einer Finkelstein-Reaktion ohne Lösungsmittel intermediär die Iodverbindung.  $\alpha$ -Iodnitrile<sup>[10]</sup> und Perfluoralkyliodide<sup>[11]</sup> konnten ganz analog und lösungsmittelfrei an Alkene addiert werden. Diese lösungsmittelfreie radikalische Addition zeichnet sich zusätzlich dadurch aus, daß die Ausbeuten meist besser sind als bei der konventionellen Reaktionsführung und daß damit auch Additionen an 1,2-dialkylsubstituierte Ethene möglich sind.

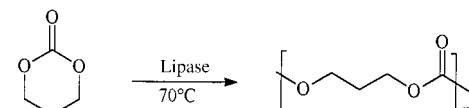
### Enzymkatalysierte Reaktionen

Die selektive enzymkatalysierte Acylierung von Kohlenhydraten ist von großem Interesse, da deren Fettsäureester wegen ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften potentiell wichtige Anwendungen in Detergentien, Kosmetika, Nahrungsmitteln und Pharmazeutika finden. Monoacylierte Zukker wurden durch Lipase-katalysierte Umesterungen von aktivierten Estern in Pyridin oder Protease-katalysierten Veresterungen in DMF als Lösungsmittel synthetisiert. Es ist nun sehr bemerkenswert, daß immobilisierte Lipasen auch ohne Lösungsmittel zur selektiven Acylierung von 1-*O*-Ethylglucopyranosid mit freien Carbonsäuren eingesetzt werden können. Die 6-*O*-Acylglucopyranoside wurden in 85–90% Ausbeute erhalten.<sup>[12]</sup> Geringe Mengen an 2,6-*O*-Diacylglucopyranosiden wurden als Nebenprodukt gebildet. Diese Reaktion ist auch ohne Probleme im großen Maßstab durchzuführen. So wurden 8 kg Glucose mit Ethanol in Gegenwart von Ionenaustauscherharz zum 1-*O*-Ethylglucosid umgesetzt. Nach Entfernen des Ionenaustauschers und des restlichen Ethanol wurden zu dem rohen 1-*O*-Ethylglucosid 12.7 kg Kokosnussfettsäuren gegeben und auf 70°C erhitzt. 400 g immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica* wurden zugegeben; das gebildete Reaktionswasser wurde im Vakuum entfernt. Nach 28 h war ein Umsatz von >90% erreicht. Nach Abfiltrieren des Enzyms lag ein Rohprodukt vor, das 70% 6-*O*-Monoester enthielt. Nach Abdestillieren des Überschusses an Fettsäure (21%) enthielt das Produkt >85% 6-*O*-Monoester (Schema 3).



Schema 3. Lipase-katalysierte Acylierung von 1-*O*-Ethylglucopyranosid mit Carbonsäuren zu 6-*O*-Acylglucopyranosiden (R=n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, n-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, n-C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>, n-C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>, n-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>).<sup>[12]</sup>

Ebenfalls ohne Lösungsmittel wurde Trimethylencarbonat mit derselben Lipase wie oben bei 70°C in 120 h fast quantitativ unter Ringöffnung zu Polytrimethylencarbonat polymerisiert.<sup>[13]</sup> Eine Decarboxylierung wurde nicht festgestellt (Schema 4).  $\omega$ -Pentadecalacton wurde ebenfalls mit



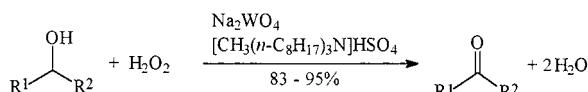
Schema 4. Lipase-katalysierte Ringöffnungs-Polymerisation von Trimethylencarbonat zu linearem Polytrimethylencarbonat.<sup>[13]</sup>

Lipasen ohne Lösungsmittel zu hochmolekularen Polyesterpolymeren polymerisiert.<sup>[14]</sup>

Die letzten beiden erfolgreichen Verfahren wurden kombiniert, indem 1-*O*-Ethylglucosid mit Trimethylencarbonat oder  $\varepsilon$ -Caprolacton Lipase-katalysiert ohne Lösungsmittel zu amphiphilen Oligomeren bzw. Polymeren umgesetzt wurde.<sup>[15]</sup> Diese bestehen aus biologisch abbaubaren Polycarbonaten bzw. Polyester, die regioselektiv an die terminale OH-Gruppe des Zuckers gebunden sind.

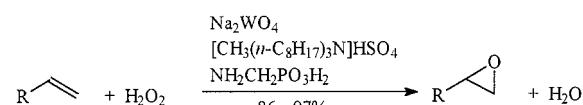
## *Katalytische Reaktionen*

Oxidationen sind von großer Bedeutung, und es wäre wünschenswert, sie mit umweltverträglichen Oxidationsmitteln, wie Luftsauerstoff und Wasserstoffperoxid – und zwar möglichst 30proz.  $H_2O_2$  – durchführen zu können. Weiterhin sollten nach Möglichkeit keine zusätzlichen organischen Lösungsmittel notwendig sein. Noyori et al.<sup>[16]</sup> berichteten kürzlich über eine effektive Oxidation von sekundären Alkoholen zu Ketonen mit Natriumwolframat als Katalysator und zusätzlich Methyltriocetylammmoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator (Schema 5). Die Ausbeute betrug bei 2-Octanol ca. 95 %. Primäre Alkohole sind vier bis fünf



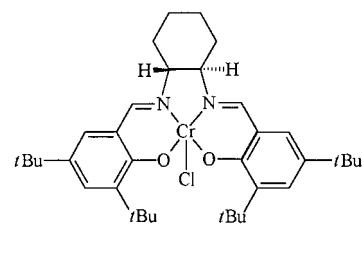
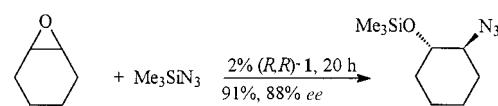
Schema 5. Oxidation von sekundären Alkoholen zu Ketonen mit 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>[16]</sup>

mal weniger reaktiv und wurden im allgemeinen zur Carbonsäure oxidiert. Bemerkenswerterweise wurden ungesättigte sekundäre Alkohole, darunter auch Allylalkohole, mit hoher Selektivität zum Keton oxidiert. Wurde jedoch zusätzlich Aminomethylphosphonsäure in katalytischen Mengen zugesetzt, dann erhielt man einen effektiven Epoxidierungskatalysator, der 1-Alkene mit 30proz.  $H_2O_2$  in >90 % Ausbeute zum Epoxid oxidierte (Schema 6).<sup>[17]</sup>



Schema 6. Epoxidierung von 1-Alkenen mit 30proz.  $H_2O_2$ . Dem Oxidationskatalysatorsystem von Schema 5 wurde Aminomethylphosphonsäure zugesetzt [17].

Der chirale Salen-Cr<sup>III</sup>-Komplex **1** ist ein hocheffektiver Katalysator für die enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden mit Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>.<sup>[18]</sup> So wurde beispielsweise Cyclohexenoxid mit 2 % **1** und Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> ohne Lösungsmittel – das Produkt wurde aus dem Reaktionsgemisch direkt durch Kurzwegdestillation abgetrennt – in 90 % Ausbeute und 84–88 % *ee* umgesetzt (Schema 7). Der Katalysator konnte leicht zurückerhalten und ohne Aktivitätsverlust wieder eingesetzt werden. Ausbeute und Enantioselektivität waren ähnlich hoch wie bei der entsprechenden Reaktion in Diethylether.



Schema 7. Katalytische enantioselektive Ringöffnung von Cyclohexan-oxid mit Trimethylsilylazid. Als Katalysator wurde der chirale Salen-Cr<sup>III</sup>-Komplex **1** verwendet.

Einige Robinson-Anellierungen wurden mit (S)-Prolin als chiralem Katalysator enantioselektiv durchgeführt.<sup>[19]</sup> Bemerkenswerterweise war die Enantioselektivität ohne Lösungsmittel deutlich höher als in DMSO. Dagegen wurde berichtet, daß die Michael-Addition verschiedener Enolate, z. B. an Methylvinylketon, in Gegenwart von *N*-Benzyl-*N*-methyl-ephedriniumbromid als chiralem Phasentransferkatalysator zwar mit guten Ausbeuten, aber völlig unselektiv verlief, während bei der Verwendung von Lösungsmittel (Natronlauge und Toluol) und *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid als Katalysator eine Enantioselektivität festgestellt wurde.<sup>[20]</sup>

## *Ionische Reaktionen*

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Finkelstein-Reaktion *in situ* ohne Lösungsmittel durchgeführt werden kann. Alkylierungen z. B. von Purin und Pyrimidinbasen mit Halogenalkanen und Dimethylsulfat wurden unter Fest/Flüssig-Phasentransferkatalyse ohne zusätzliches Lösungsmittel durchgeführt,<sup>[21]</sup> ebenso  $\beta$ -Eliminierungen.<sup>[22]</sup> Bemerkenswert ist die Synthese von Glycosyliothiocyanaten mit Kaliumrhodanid in geschmolzenem Glycosylbromid bei 190 °C.<sup>[23]</sup>

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß lösungsmittelfreie Reaktionen nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Umweltverträglichkeit von Interesse sind, sondern daß sie vielfach auch bezüglich Ausbeute, Selektivität und Einfachheit der Reaktionsführung bei der Synthese große Vorteile bieten.

**Stichwörter:** Enzymkatalyse • Lösungsmittelfreie Reaktionen • Phasen-Transfer-Katalyse • Polymerisationen • Radikalreaktionen

- [1] P. T. Anastas, T. C. Williamson in *Green Chemistry, Designing Chemistry for the Environment* (Hrsg.: P. T. Anastas, T. C. Williamson), American Chemical Society, Washington DC, **1996**, S. 1–17.
  - [2] C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, Chichester, **1997**.
  - [3] G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1519–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1452–1455.
  - [4] F. Toda, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 480–486.

- [5] a) G. Kaupp, J. Schmeyers, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1656–1658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1587–1589; b) G. Kaupp, J. Schmeyers, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5494–5503; c) G. Kaupp, *Chem. Unserer Zeit* **1997**, *31*, 129–139, zit. Lit.
- [6] J. H. Clark, *Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*, VCH, New York, **1994**.
- [7] R. S. Varma, R. K. Saini, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4337–4338, zit. Lit.
- [8] a) J. Hornke, R. Lipphardt, R. Meldt in *Produktionsintegrierter Umweltschutz in der chemischen Industrie* (Bearb.: J. Wiesner) DECHEMA, Frankfurt a. M., **1990**, S. 17–18; b) A. N. Thayer, *Chem. Eng. News* **1995**, *73*(37), 15–20.
- [9] K. Komiya, S. Fukuoka, M. Aminaka, K. Hasegawa, H. Hachiya, H. Okamoto, T. Watanabe, H. Yoneda, J. Fukawa, T. Dozono in *Green Chemistry, Designing Chemistry for the Environment* (Hrsg.: P. T. Anastas, T. C. Williamson), American Chemical Society, Washington DC, **1996**, S. 20–32.
- [10] a) J. O. Metzger, R. Mahler, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1013–1015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902–904; b) J. O. Metzger, R. Mahler, G. Francke, *Liebigs Ann.* **1997**, 2303–2313.
- [11] a) Z.-Y. Yang, B. V. Nguyen, D. J. Burton, *Synlett* **1992**, 141–142; b) J. O. Metzger, R. Mahler, A. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 693–696.
- [12] K. Adelhorst, F. Björkling, S. E. Godtfredsen, O. Kirk, *Synthesis* **1990**, 112–115.
- [13] K. S. Bisht, Y. Y. Svirkin, L. A. Henderson, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7735–7742.
- [14] K. S. Bisht, L. A. Henderson, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2705–2711.
- [15] K. S. Bisht, F. Deng, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1363–1367.
- [16] K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386–12387.
- [17] a) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8310–8311; b) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, D. Panyella, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 905–915.
- [18] L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898.
- [19] D. Rajagopal, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2189–2190.
- [20] E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, A. Rodriguez, P. Sanchez-Verdu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835–1844.
- [21] G. Bram, G. Decodts, *Synthesis* **1985**, 543–545.
- [22] a) J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansonlet, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1138–1140; b) P. Vinczer, S. Sztruhar, L. Novak, C. Szantay, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 540–543.
- [23] T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Synthesis* **1995**, 1128–1130.

## Amyloid-Aggregate, Präsenilin und die Alzheimer-Krankheit

Ralf Baumeister\* und Stefan Eimer

Die Alzheimer-Krankheit ist heute unter den neurodegenerativen Erkrankungen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Zwei typische Ereignisse charakterisieren das klinische Bild, die Akkumulation unlöslicher Fibrillen des  $\beta$ -Amyloid-Peptids ( $\text{A}\beta$ ) und die Degeneration und das Absterben von Nervenzellen in den Gehirnregionen, die für Gedächtnis und Lernfähigkeit verantwortlich sind. Auch bei anderen altersbedingten hirnschädigenden Erkrankungen, zu denen die Parkinson-Krankheit, die Chorea Huntington (erblicher Veitstanz) und die Prionkrankheiten zählen, wurden ähnliche anomale Proteinablagerungen nachgewiesen. Es wird immer offensichtlicher, daß die Aggregationsmechanismen bei all diesen Krankheiten ähnlich sind.<sup>[1]</sup> In den letzten Monaten haben zahlreiche Veröffentlichungen zu einem besseren Verständnis der molekularen und zellulären Grundlagen der Alzheimer-Krankheit beigetragen, was in diesem Beitrag zusammengefaßt werden soll.

### Biochemische Vorgänge bei der APP-Prozessierung und der Amyloid-Aggregation

Ein kleines, nur aus 40–42 Aminosäuren bestehendes Peptid mit einem Molekulargewicht von 4 kDa, das  $\text{A}\beta$  genannt wird, spielt die zentrale Rolle bei der Pathogenese

der Alzheimer-Krankheit.  $\text{A}\beta$  entsteht aus einem aus 695–770 Aminosäuren bestehenden Vorläuferprotein (APP, amyloid precursor protein) nach mehreren proteolytischen Spaltungen, die vermutlich in unterschiedlichen zellulären Kompartimenten ablaufen<sup>[2]</sup> (Abb. 1). Weder der Mechanismus der  $\text{A}\beta$ -Produktion durch Prozessierung von APP noch die genaue Lokalisation der drei beteiligten Proteasen, noch die Funktion von  $\text{A}\beta$  und APP sind genau bekannt (Übersichtsartikel hierzu siehe Lit. [3, 4]). Das aus 40 Aminosäuren bestehende Peptid  $\text{A}\beta40$  ist das Hauptprodukt des APP-Stoffwechsels. Unter gewissen pathologischen Bedingungen, die weiter unten diskutiert werden, steigt die Konzentration eines Peptids aus 42 Aminosäuren ( $\text{A}\beta42$ ) an, das unter physiologischen Bedingungen nur in Spuren nachgewiesen werden kann.

$\text{A}\beta40$  ist in Lösung mehrere Tage lang kinetisch inert. Durch seine Umwandlung in eine faserige Struktur, die gegenüber chemischer Denaturierung und proteolytischem Abbau weitgehend resistent ist,<sup>[5]</sup> wird die Krankheit eingeleitet. Dabei verändert sich die dreidimensionale Struktur von  $\text{A}\beta40$ , und die Hydrophobie des Peptids nimmt zu. Das Peptid aggregiert nun, wobei geordnete Fibrillen entstehen. Die Struktureigenschaften der  $\text{A}\beta$ -Aggregate legen nahe, daß ihre Polymerisation, im Unterschied zur Bildung von amorphen Präzipitaten, durch das Entstehen eines Nucleationskeims eingeleitet wird.<sup>[1, 6]</sup> Aufgrund des hohen Entropieverlusts bei intermolekularen Wechselwirkungen ist dieser Vorgang jedoch sehr langsam.<sup>[6]</sup> Daher treten die sporadischen Fälle der Alzheimer-Krankheit, die den weitaus größten Teil

[\*] Dr. R. Baumeister, Dipl.-Biochem. S. Eimer  
Genzentrum der Ludwigs-Maximilians-Universität  
Feodor-Lynen-Straße 25, D-81377 München  
Fax: (+49) 89-7401-7314  
E-mail: bmeister@lmb.uni-muenchen.de