

vermindertem Druck eingeengt. In einigen Fällen, so bei der Trennung von Stereo- und Regioisomeren, ist eine zusätzliche Reinigung der Produkte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel notwendig.

Die Strukturen aller Additionsprodukte wurden IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch (EI oder DCI) aufgeklärt. ¹H, ¹³C-COSY-Messungen und die DEPT-Methode wurden zur Bestimmung der Regiochemie der 1,2-Additionsprodukte herangezogen. ¹³C-NMR-Signallagen (CDCl_3): $\delta = 58.0 - 64.7 (\text{CH}_2\text{-N}_3)$, $62.6 - 74.9 (\text{CH-N}_3)$, $62.8 - 63.8 (\text{C-N}_3)$; **28, 29**, $7.8 - 8.4 (\text{CH}_2\text{-I})$, $25.1 - 35.2 (\text{CH-I})$, $16.1 (\text{C-I})$; **32**. Lediglich die chemischen Verschiebungen der sekundären I-substituierten Kohlenstoffatome von **7**, **13** und **14** sind im Vergleich zu allen anderen Beispielen ausgeprägt tieffeldverschoben ($\delta = 39.7 - 49.1$). Alle neuen Verbindungen gaben entweder korrekte Elementaranalysen oder zufriedenstellende exakte Massen für den Moleküleak im Hochauflösenden-Massenspektrum (CI-Methode mit Isobutan als Reaktantgas).

Eingegangen am 8. März 1999 [Z 13119]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594–2596

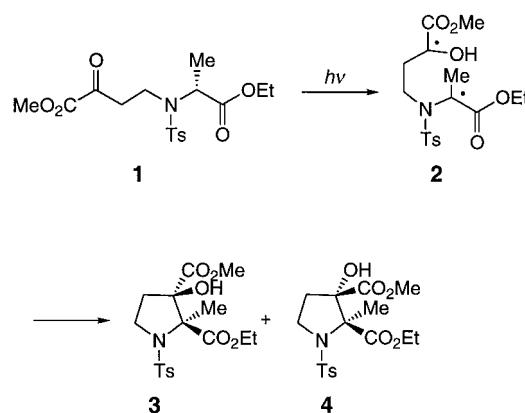
Stichwörter: Alkene · Azide · Elektrophile Additionen · Polymergebundene Reagentien · Synthesemethoden

- [1] Übersichten: S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1998**, 1217–1239; S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 101–106; J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; P. Hodge, D. C. Sherrington in *Polymer-Supported Reaction in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1990**; P. Laszlo in *Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Academic, San Diego, **1987**.
- [2] H. W. Gibson, F. C. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815–816; A. Nag, S. K. Sarkar, S. K. Palit, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1007–1013.
- [3] B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1907–1908; B. Tamani, M. Hattam, D. Mohadjer, *Polymer* **1991**, *32*, 2666–2670; B. Tamani, N. Goudarzian, *Eur. Polym. J.* **1992**, *28*(9), 1035–1038.
- [4] R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886.
- [5] N. Krause, M. Mackenstedt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9649–9650.
- [6] M. C. Desai, L. M. Stramiello, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7685–7688; M. Adamczyk, J. R. Fishbaugh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4305–4308.
- [7] M. Bernhard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326–332; I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595–7598
- [8] Übersichten: E. Block, A. L. Schwan in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 329–362; J. Rodriguez, J.-P. Dulcère, *Synthesis* **1993**, 1177–1205.
- [9] M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2167–2179, zit. Lit.
- [10] G. A. Olah, X.-Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693–699; B. Zajc, M. Zupan, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7869–7878.
- [11] A. Kirschning, C. Plumeier, L. Rose, *Chem. Commun.* **1998**, 33–34; A. Kirschning, A. Hashem, H. Monenschein, L. Rose, K.-U. Schöning, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [12] F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077–2082; A. Hassner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9–16; A. Hassner, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686–2691.
- [13] G. O. Olah, Q. Wang, X.-Y. Li, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1990**, 487–489.
- [14] Die Strukturvorschläge für die Iodat(i)-Komplexe **2** und **3a** orientieren sich an den Strukturen der entsprechenden Tetraalkylammoniumsalze: G. Doleschall, G. Tóth, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1649–1665; C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárcrczai-Beke, P. Péchy, G. Dörnei, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509–3512.
- [15] Der polymergebundene Iodat(i)-Komplex **2** eignet sich für die Iodacetoxierung von Alkenen: A. Kirschning, H. Monenschein, M. Jesberger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] Die meisten der in Tabelle 1 beschriebenen β -Iodazide wurden effizient durch automatisierte Parallelsynthese hergestellt.
- [17] Tatsächlich beobachteten wir in einigen Fällen, daß durch eine wäßrige Aufarbeitung die Rückreaktion der β -Iodazide in die Ausgangskerne begünstigt wird. Durch Einsatz des neuen polymergebundenen Reagens ist diese unerwünschte Reaktion ausgeschlossen.
- [18] K. B. Wiberg, A. J. Ashen, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 63–74.

Chiralitäts-Memory-Effekt in der Photochemie**

Bernd Giese,* Philipp Wettstein, Christian Stähelin, Frédérique Barbosa, Markus Neuburger, Margareta Zehnder und Pablo Wessig

Der Begriff „Spinisomere“ wurde von Turro^[1] und Quintert^[2] in die chemische Literatur eingeführt, um angeregte Moleküle im Singulett- und im Triplett-Zustand (S_1 bzw. T_1) voneinander zu unterscheiden. Spinisomere reagieren häufig zu verschiedenen Produkten,^[3] wobei die Stereoselektivität von Molekülen im T_1 -Zustand meist geringer ist als die von S_1 -Molekülen.^[4] Am Beispiel der Norrish-Yang-Photocyclisierung des Alaninderivats **1**^[5] zu den Prolinderivaten **3** und **4** (Schema 1) konnten wir nun den sterischen Ablauf der chemischen Reaktionen von T_1 - und S_1 -Spinisomeren miteinander vergleichen.



Schema 1. Photoinduzierte Cyclisierung des Alaninderivats **1** zu den Prolinderivaten **3** und **4**. Ts = Tosyl = $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.

Die Photoreaktion^[6] von **1** lieferte in Gegenwart des Triplett-Sensibilisators Benzophenon in nahezu unselektiver Reaktion vier Cyclisierungsprodukte (**3 + ent-3** sowie **4 + ent-4**). Dagegen entstand in Gegenwart des Triplett-Quenchers Naphthalin^[7] in hoher Enantioselektivität das Prolinderivat **3** (Tabelle 1, Zeilen 1 und 6), wobei die neue C-C-Bindung bevorzugt unter Retention der Konfiguration gebildet wurde. Unter diesen Singulett-Bedingungen blieb die Konfiguration des angegriffenen sp^3 -hybridisierten Chiralitätszentrums von **1** somit im Produkt **3** erhalten, obwohl es in der Diradikal-Zwischenstufe **2** in ein prochirales, sp^2 -hybridisiertes Radikal

[*] Prof. Dr. B. Giese, Dipl.-Chem. P. Wettstein, Dipl.-Chem. C. Stähelin, Dipl.-Chem. F. Barbosa, M. Neuburger, Prof. Dr. M. Zehnder
Departement Chemie der Universität
St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-2671105
E-mail: giese@ubaclu.unibas.ch

Dr. P. Wessig
Institut für Organische Chemie der Humboldt-Universität, Berlin

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken Dr. B. Hellrung, Universität Basel, für die Bestimmung der Quantenausbeute, Dr. E. Francotte, Novartis AG, für die präparative HPLC-Trennung und Prof. A. G. Griesbeck, Universität Köln, für hilfreiche Diskussionen.

Tabelle 1. Selektivitäten der Photocyclisierung des Alaninderivats **1** zu den *cis*- und den *trans*-Produkten **3** bzw. **4** in Benzol als Lösungsmittel bei 20 °C.

Bedingungen	3:ent-3	4:ent-4	<i>cis:trans</i>	Gesamt-ausb. [%] ^[a]
<i>hv</i> /Naphthalin (1 M)	24:1	16:1	5.7:1	47 ^[b]
<i>hv</i> /Naphthalin (0.5 M)	18:1	13:1	5.3:1	50 ^[b]
<i>hv</i> /Isopren (0.5 M)	9.4:1	3.0:1	2.9:1	47 ^[b]
<i>hv</i> /O ₂	9.6:1	3.6:1	2.6:1	48 ^[c]
<i>hv</i> /Ar	2.4:1	1.6:1	0.9:1	35 ^[c]
<i>hv</i> /Benzophenon (1 M)/Ar	1.4:1	1.4:1	0.8:1	10 ^[d]

[a] Bezogen auf den Umsatz (80–90%). [b] Bestrahlungsdauer 10 h. [c] Bestrahlungsdauer 2 h. [d] Bestrahlungsdauer 20 min.

kalzentrum überführt wurde. Der enantioselektive Ablauf der Reaktion weist auf einen Memory-Effekt hin,^[8] dessen Größe durch das Verhältnis Retention:Inversion am Chiralitätszentrum gegeben ist.

In Gegenwart von Naphthalin (1 M) als Quencher der T₁-angeregten Carbonylgruppe betrug dieser Memory-Effekt 24 (e.r. = 96:4) für das *cis*-Isomer **3** (Tabelle 1, Zeile 1). Bei Verringerung der Menge oder der Effizienz des Triplett-Quenchers sank der Memory-Effekt über 18 (0.5 M Naphthalin, Tabelle 1, Zeile 2) auf 9.4 (0.5 M Isopren, Tabelle 1, Zeile 3) und 9.6 (O₂, Tabelle 1, Zeile 3).^[9] Ohne einen zugesetzten Triplett-Quencher^[10] betrug der Memory-Effekt 2.4 (Tabelle 1, Zeile 5); er verschwand fast völlig, wenn mit dem Triplett-Sensibilisator Benzophenon gearbeitet wurde (Tabelle 1, Zeile 6). Die erfolgreiche Durchführung der Photocyclisierung auch in Gegenwart großer Mengen an Naphthalin zeigt, daß die H-Abstraktion nicht nur aus dem Triplett-, sondern auch aus dem angeregten Singulett-Zustand des Oxoesters **1** erfolgen kann.^[11] Obwohl die Photolysedauer von zwei auf zehn Stunden verlängert wurde, um den gleichen Umsatz von 80–90% zu erreichen, sind dennoch die hohen Produktausbeuten von 47–50% in Gegenwart von Naphthalin erstaunlich. Vermutlich wirkt Naphthalin nicht nur als Triplett-Quencher sondern auch als Singulett-Sensibilisator für **1**.^[12] Die anschließende Cyclisierung des Singulett-Diradikals ist augenscheinlich so schnell, daß die C-C-Bindung unter weitgehender Retention gebildet wird. Dagegen gibt das T₁-Spinisomer ein langlebiges Triplett-Diradikal, das nahezu racemische Produkte liefert. Abbildung 1 macht deutlich, wie die Asymmetriezentrum-basierte Chiralität des Eduktes **1** über eine Helix-basierte Chiralität der Diradikal-Zwischenstufe **2** in die wiederum Asymmetriezentrum-basierte Chiralität des Produktes **3** überführt wird.

Der Memory-Effekt von etwa 25 deutet darauf hin, daß die Racemisierung des helikal-chiralen Singulett-Diradikals **2** mit etwa 3 kcal mol⁻¹ höheren Aktivierungsenergien abläuft als die Cyclisierung zum Produkt **3**. Die Racemisierung erfordert Rotationen um die α -, β - und γ -Einfachbindungen von **2** (Abbildung 1, Schema 2). Aus sterischen Gründen ist der erste Schritt vermutlich eine Drehung aus der *gauche*-Konformation **I** in die *anti*-Konformation **II**. Nach quantenchemischen Abschätzungen^[13] erfordert die β -Rotation des Singulett-Diradikals (**I**→**II**) etwa 5 kcal mol⁻¹ und die nachfolgenden α - und γ -Rotationen des Konformers **II** etwa 1.5 bzw. 3.0 kcal mol⁻¹. Aus der so abgeschätzten Barriere für die

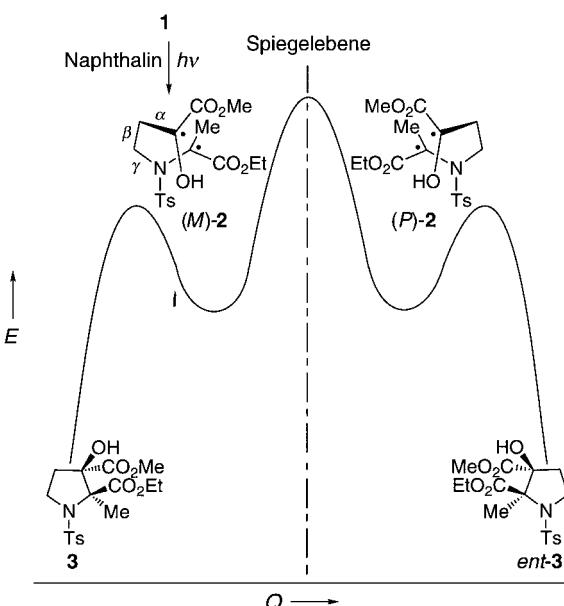
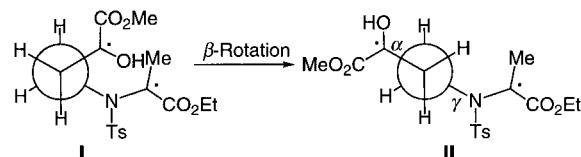


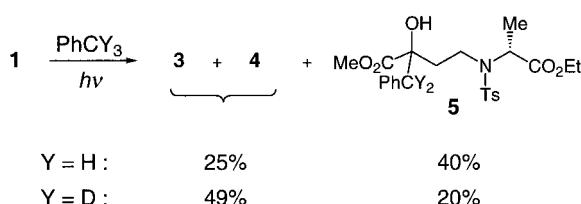
Abbildung 1. Energieprofildiagramm für die Racemisierung und die Cyclisierung des Singulett-Diradikals (*M*)-2.



Schema 2. Rotation um die β -Einfachbindung der Diradikal-Zwischenstufe.

Racemisierung und einem Memory-Effekt von 25 (etwa 3 kcal mol⁻¹) folgt, daß die Cyclisierung des Singulett-Diradikals **2** eine Aktivierungsenergie von etwa 2 kcal mol⁻¹ erfordert. Dieser niedrige Wert für die Kombination zweier Radikalzentren entspricht der Erwartung. Dagegen folgt aus dem Verlust des Memory-Effektes unter Triplett-Bedingungen (Tabelle 1, Zeile 6), daß die Lebensdauer des Triplett-Diradikals **2** für dessen Racemisierung ausreicht.

Die Norrish-Yang-Photocyclisierungen sind nicht auf Benzol als Lösungsmittel beschränkt: In Acetonitril und Toluol beobachtete man ganz analoge Trends. Allerdings wurde in Toluol durch intermolekulare H-Abstraktion zusätzlich das Lösungsmittel-Addukt **5** erhalten.^[14] Wie erwartet sank die Ausbeute des acyclischen 1:1-Adduktes **5** (von 40% auf 20%), wenn in trideuteriertem Toluol gearbeitet wurde. Gleichzeitig verdoppelte sich die Ausbeute an den Cyclisierungsprodukten **2** und **3** (Schema 3).



Schema 3. Photochemische Reaktion des Alaninderivats **1** in Toluol.

Eingegangen am 11. März 1999 [Z13144]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2586–2587

Stichwörter: Chiralität • Memory-Effekt • Photochemie • Spinisomere

- Stichwörter:** Chiralität • Memory-Effekt • Photochemie • Spinosomere

[1] N. J. Turro, *Chem. Eng. News* **1967**, 45(20), 84.

[2] G. Quinkert, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 790.

[3] Siehe z. B.: a) D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 86; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 82; b) W. Adam, G. Fragale, D. Klapstein, W. M. Nau, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12578.

[4] a) P. S. Engel, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 137; b) C. P. Casey, R. A. Boggs, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6457; c) L. M. Stephenson, J. I. Braumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1988; d) N. C. Yang, S. P. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7550; e) P. D. Bartlett, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5317.

[5] Das Photoedukt **1** wurde durch S_N2-Substitution von *O*-Trifluormethansulfonyl-L-milchsäureethylester mit 4-Tosylamino-2-siloxybuttersäuremethylester und anschließende Dess-Martin-Periodinan-Oxidation hergestellt. Die Struktur ließ sich durch Elementaranalyse, NMR-Spektroskopie und vergleichende CD-Spektroskopie bestätigen.

[6] Die Photocyclisierungen von **1** (2 mm in Benzol) wurden bei 20 °C mit einer 150-W-Hg-Hochdrucklampe (Heraeus, TQ-150, Pyrexglas, 3 mm Schichtdicke) durchgeführt. Die Bestrahlungsdauer hing von den Reaktionsbedingungen ab (Benzophenon: 20 min; Ar, O₂: etwa 2 h; Naphthalin, Isopren: etwa 10 h). Nach 80–90 % Umsatz wurden die Ausbeuten (Tabelle 1) direkt per analytischer HPLC bestimmt (Säule: Daicel Chiralcel OD, Laufmittel: Hexan/Isopropylalkohol, 3/1); die angegebenen Ausbeuten sind umsatzbezogen. Eine Verringerung der Bestrahlungszeiten haben niedrigere Ausbeuten, aber keine Änderung der Produktverhältnisse zur Folge. Die vier Produkte konnten durch präparative HPLC mit dem gleichen chiralen Säulenmaterial isoliert werden. Der Strukturbeweis basiert auf Kristallstrukturen der Derivate **3** und **4**, deren OH-Gruppen mit (+)- bzw. (-)-Camphansäurechlorid verestert wurden. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-116102 und -116103 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[7] Norrish-II-Photoeliminierungen von α-Oxoestern, die in Gegenwart von Triplett-Quenchern über S_i-Spinosomere verlaufen, sind bekannt: S. Davidson, D. Goodwin, P. Fornier de Violet, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2485.

[8] Der Begriff Chiralitäts-Memory-Effekt wird hier gebraucht, wie er von Fuji und Kawabata vorgeschlagen wurde: K. Fuji, T. Kawabata, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 373. Die Chiralität eines sp³-Zentrums geht verloren, weil es in ein sp²-Zentrum überführt wird. Dennoch entsteht in einer enantioselektiven Reaktion aus diesem sp²-Zentrum ein sp³-hybridisiertes Chiralitätszentrum. Zur Diskussion des Memory-Effektes bei photochemischen Reaktionen siehe: a) A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 70; b) J. C. Scaiano, *Tetrahedron* **1982**, 38, 819.

[9] Möglicherweise beschleunigt O₂ den Triplett-Singulett-Übergang des Diradikals **2**. Damit würde die Lebensdauer des Triplettzustandes so stark verringert werden, daß der Anteil der Racemisierung der helikalen Triplett-Zwischenstufe sinkt: W. Adam, S. Grabowski, R. M. Wilson, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 561; R. D. Small, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4512.

[10] Die Zerfalls-Quantenausbeute von **1** unter Triplett-Bedingungen (Toluol, N₂) wurde nach der Aktinometer-Methode zu 0.07 ± 0.02 bestimmt (*trans*-Azobenzol als Referenz).

[11] Zu den Unterschieden angeregter Singulett- und Triplettzustände bei intermolekularen H-Abstraktionen siehe: W. M. Nau, F. L. Cozens, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2275.

[12] Die Triplett- und Singulettenergien für einen zu **1** analogen Oxoester mit Glycin statt Alanin haben wir zu 68 bzw. 87 kcal mol⁻¹ bestimmt. Die Triplett- und Singulettenergien von Naphthalin betragen 60 bzw. 92 kcal mol⁻¹, wobei die Lebensdauer des S₁-Zustandes mit 96 ns lang genug für eine diffusionskontrollierte Energieübertragung in 1M Naphthalinlösung sein sollte.

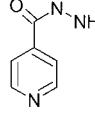
[13] Die quantenchemischen Abschätzungen wurden nach der Unrestricted-Hartree-Fock-Methode mit dem 3-21G*-Basisatz berechnet (Gaussian 94). Für die Berechnung der Energie der Singulett-Diradikale wurde das Stichwort „guess = mix“ verwendet. Unsere Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen des Singulett-Diradikals **2** haben bislang noch nicht zur Konvergenz der Energien geführt. Zu DFT-Rechnungen von Singulett-Diradikalen siehe: E. R. Davidson, *Int. J. Quant. Chem.* **1998**, 69, 241; J. Gräfenstein, E. Kraka, D. Cremer, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 288, 593.

[14] Die Struktur von **5** wurde durch MS und 600-MHz-NMR-Spektroskopie (zwei Diastereomere im Verhältnis von etwa 1:1) aufgeklärt.

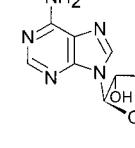
Spontane Entstehung der bioaktiven Form des Tuberkulosemedikaments Isoniazid**

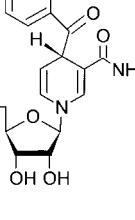
Martin Wilming und Kai Johnsson*

Tuberkulose ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen und Isoniazid **1** seit 45 Jahren das wichtigste Medikament zur Bekämpfung ihres Erregers, *Mycobacterium tuberculosis*.^[1] Trotz der zentralen Bedeutung von Isoniazid ist dessen



Isoniazid **1**





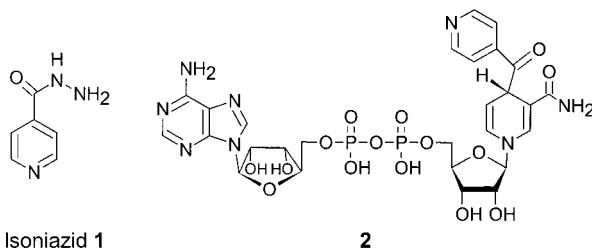
2

Wirkungsmechanismus noch ungenügend verstanden. Gegenwärtig wird angenommen, daß Isoniazid in *M. tuberculosis* durch die Katalase-Peroxidase KatG über das Isonicotinoylradikal **3** zur Säure oxidiert wird (siehe Schema 1).^[2] Aus der Metabolisierung des Medikaments resultiert eine Inhibierung der Synthese von Mycolsäuren, das sind langkettige Fettsäuren, die eine zentrale Rolle beim Aufbau der mykobakteriellen Zellwand spielen.^[3] Bisher sind zwei Enzyme der Fettsäure-Biosynthese bekannt, die durch Isoniazid inhibiert werden können: die Enoyl-Acyl-Carrier-Protein(ACP)-Reduktase InhA und die β-Ketoacyl-ACP-Synthase KasA.^[4] InhA katalysiert die Reduktion von ACP-gebundenen α,β-

[*] Dr. K. Johnsson,^[+] Dipl.-Chem. M. Wilming
Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität
Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum

[+] Neue Adresse:
Institut de Chimie Organique
Université de Lausanne
CH-1015 Lausanne
Fax: (+41) 21-692-3965
E-mail: kai.johnsson@ico.unil.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Union (Projekt-Nr. BMH4-CT97-2277) gefördert. Wir danken G. von Kiedrowski für seine Unterstützung, M. Blüggel für die Aufnahme der LC/MS/MS-Spektren, S. Cole und J. Blanchard für Materialien und C. Lehmann für hilfreiche Diskussionen.



Isoniazid 1

Wirkungsmechanismus noch ungenügend verstanden. Gegenwärtig wird angenommen, daß Isoniazid in *M. tuberculosis* durch die Katalase-Peroxidase KatG über das Isonicotinoylradikal **3** zur Säure oxidiert wird (siehe Schema 1).^[2] Aus der Metabolisierung des Medikaments resultiert eine Inhibierung der Synthese von Mycolsäuren, das sind langkettige Fettsäuren, die eine zentrale Rolle beim Aufbau der mykobakteriellen Zellwand spielen.^[3] Bisher sind zwei Enzyme der Fettsäure-Biosynthese bekannt, die durch Isoniazid inhibiert werden können: die Enoyl-Acyl-Carrier-Protein(ACP)-Reduktase InhA und die β -Ketoacyl-ACP-Synthase KasA.^[4] InhA katalysiert die Reduktion von ACP-gebundenen α,β -

[*] Dr. K. Johnsson,^[+] Dipl.-Chem. M. Wilming
Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität
Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum

[+] Neue Adresse:
Institut de Chimie Organique
Université de Lausanne
CH-1015 Lausanne
Fax: (+41) 21-692-3965
E-mail: kai.johnsson@ico.unil.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Union (Projekt-Nr. BMH4-CT97-2277) gefördert. Wir danken G. von Kiedrowski für seine Unterstützung, M. Blüggel für die Aufnahme der LC/MS/MS-Spektren, S. Cole und J. Blanchard für Materialien und C. Lehmann für hilfreiche Diskussionen.