

einen besseren Einblick in das Wesen der Reaktivität und die Ursache der Selektivität von Mangan(v)-Oxo-Salen-Komplexen. Der günstige Einfluss eines axialen Liganden auf Geschwindigkeit und Enantioselektivität der Jacobsen-Katsuki-Reaktion sollte allgemein wirksam sein, da alle publizierten Epoxidierungsvorschriften potentielle Axialliganden in Form von Additiven, Gegenionen oder Solvensmolekülen beinhalten. Die gefundenen Strukturen können als Ausgangsbasis für das Design neuer und effizienterer chiraler Katalysatoren und Additive für diese und verwandte, ebenfalls durch Übergangsmetall-Salen-Komplexen katalysierte Reaktionen dienen.

Eingegangen am 15. September 2000,
überarbeitete Fassung am 20. März 2001 [Z15810]

- [1] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- [2] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345.
- [3] Neuere Übersichtsartikel: a) Y. N. Ito, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603; b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421; c) C. T. Dalton, K. M. Ryan, V. M. Wall, C. Bousquet, D. G. Gilheany, *Top. Catal.* **1998**, *5*, 75; d) T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189.
- [4] a) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, Kap. 4.2; b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: G. W. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, L. S. Hegedus), Pergamon, New York, **1995**, Kap. 11.1.
- [5] a) D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1718; b) D. A. Plattner, D. Feichtinger, J. El-Bahroui, O. Wiest, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *195/196*, 351; c) D. Feichtinger, D. A. Plattner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1023; d) D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 591.
- [6] a) M. Palucki, N. S. Finney, P. J. Pospisil, M. L. Güler, T. Isida, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 948; b) P. J. Pospisil, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 974.
- [7] a) C. Linde, B. Åkermark, P.-O. Norrby, M. Svenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5083; b) L. Cavallo, H. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 589; c) T. Strassner, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 419.
- [8] Alle Geometrien wurden mit der B3LYP/6-311G*-Methode unter Verwendung des Programmpakets Gaussian98 optimiert. Die angegebenen Energien sind relativ zur jeweils stabilsten Konformation des Triplett-Zustandes angegeben und sind nicht hinsichtlich Nullpunktschwingungsenergien korrigiert. Alle Bindungslängen sind in Ångström angegeben, alle Bindungswinkel in Grad.
- [9] a) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265; b) N. S. Finney, P. J. Pospisil, S. Chang, M. Palucki, R. G. Konsler, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1720.
- [10] Es muss an dieser Stelle betont werden, dass die Bedeutung von Spinkontamination innerhalb des Kohn-Sham-Formalismus nicht völlig klar ist. Für eine ausführlichere Diskussion siehe: W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [11] Diese entsprächen der „bent conformation“, wie sie für Chrom-Salen-Komplexe vorgeschlagen wurde: K. M. Ryan, C. Bousquet, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3613.
- [12] Einen weiteren Hinweis auf die rein elektronische Natur dieses Effekts geben Berechnungen des Katalysatorsystems mit einem axialen OCl⁻-Liganden auf dem B3LYP/3-21G*-Niveau. Wie im Fall von Trimethylamin-*N*-Oxid führt auch die Koordination von Hypochlorit zu ausgeprägten nichtplanaren Konformationen. Auch die berechnete Struktur eines Cl⁻-koordinierten Mangan-Salen-Modell-

katalysators (abgebildet in Lit. [7b]) zeigt eine eindeutige Tendenz zur nichtplanaren Konformation.

- [13] K. Miura, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 783.
- [14] Beispiele für solche Berechnungen: a) J. N. Harvey, M. Aschi, H. Schwarz, W. Koch, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 95; b) S. Mitchell, M. Blitz, P. Siegbahn, M. Svensson, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 423; siehe auch: c) D. Schröder, S. Shaik, H. Schwarz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 139.

Zuordnung von Terpenen zur Methylethritolphosphat- oder zur Mevalonat-Route anhand der natürlichen ¹²C/¹³C-Isotopenverhältnisse: dynamische Ressourcennutzung in induzierten Pflanzen**

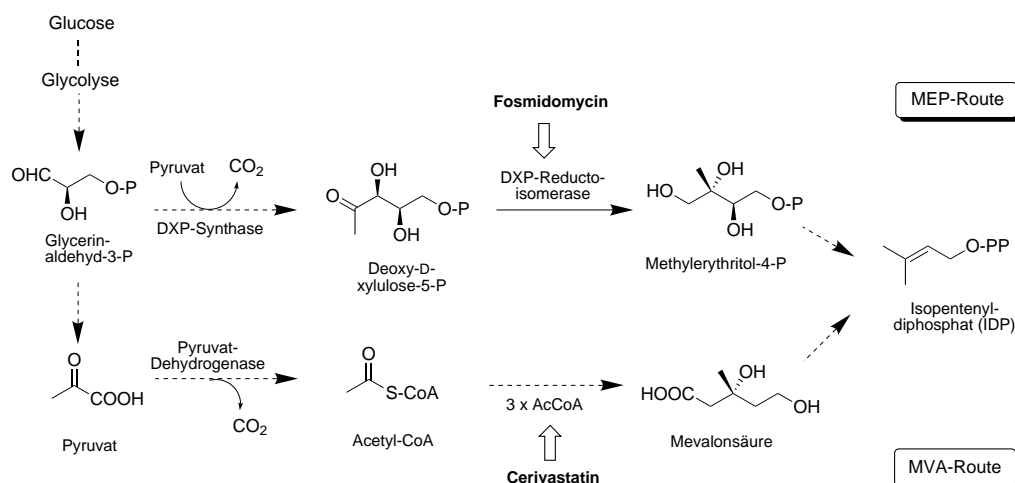
Andreas Jux, Gerd Gleixner und Wilhelm Boland*

Professor Ernst-G. Jäger zum 65. Geburtstag gewidmet

Pflanzenduftstoffe, deren Biosynthese von phytophagen Organismen ausgelöst wird, können von Parasiten der Insekten als Marker und Wegweiser genutzt werden;^[1, 2] sie dienen so indirekt der Pflanze und werden deshalb als „pflanzlicher Hilferuf“ interpretiert.^[3] Hauptkomponenten dieser induzierbaren, „indirekten Abwehr“ sind Terpene sowie aromatische und von Fettsäuren abgeleitete Verbindungen. Das zur Biosynthese der flüchtigen Terpene erforderliche Isopentenylidiphosphat (IDP) entstammt für Mono- und Diterpene dem plastidären Methylethritolphosphat-Weg (MEP-Route), während die cytosolische Biosynthese der Sesquiterpene, ebenfalls über IDP, aus dem Mevalonat-Weg (MVA-Route) gespeist wird (Schema 1).^[4–6] Von dieser grundsätzlichen Ressourcenverteilung gibt es aber Ausnahmen. Durch Einbauversuche mit deuterierter 5-Deoxy-D-xylulose, einer Vorstufe von IDP in der MEP-Route, konnte diese Zuordnung von Stoffwechselwegen für die herbivoren-induzierten Duftstoffe zwar grundsätzlich bestätigt werden, doch ließ das ¹H/²H-Isotopenmuster des Sesquiterpenabkömmlings 4,8-Dimethylnona-1,3,7-trien **4** (DMNT; Abbildung 1) auf eine signifikante Beteiligung beider Stoffwechselwege schließen.^[7] Auch der Einbau ¹³C-markierter Glucose in Sesquiterpene der Kamille führte zu einem Markierungsmuster, das eine Beteiligung beider Wege voraussetzt.^[8] Ferner wurde in Zellkulturen von *Catharanthus roseus* bei der Biosynthese des Steroids Sitosterol, das ebenso wie die Sesquiterpene letztlich aus Farnesylidiphosphat entsteht, ein

[*] Prof. Dr. W. Boland, Dipl.-Chem. A. Jux
Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie
Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (Deutschland)
Fax: (+49) 3641-643670
E-mail: Boland@ice.mpg.de
Dr. G. Gleixner
Max-Planck-Institut für Biogeochemie
Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (Deutschland)

[**] Wir danken Herrn Dr. H. Bischoff (Bayer AG, Wuppertal) für Cetrivastatin und Herrn Steffen Rühlow für seine engagierte technische Betreuung.



Schema 1. Alternative Biosynthese von Isopentenylidiphosphat über die Methylerythritolphosphat(MEP)- und die Acetat/Mevalonat(MVA)-Route.

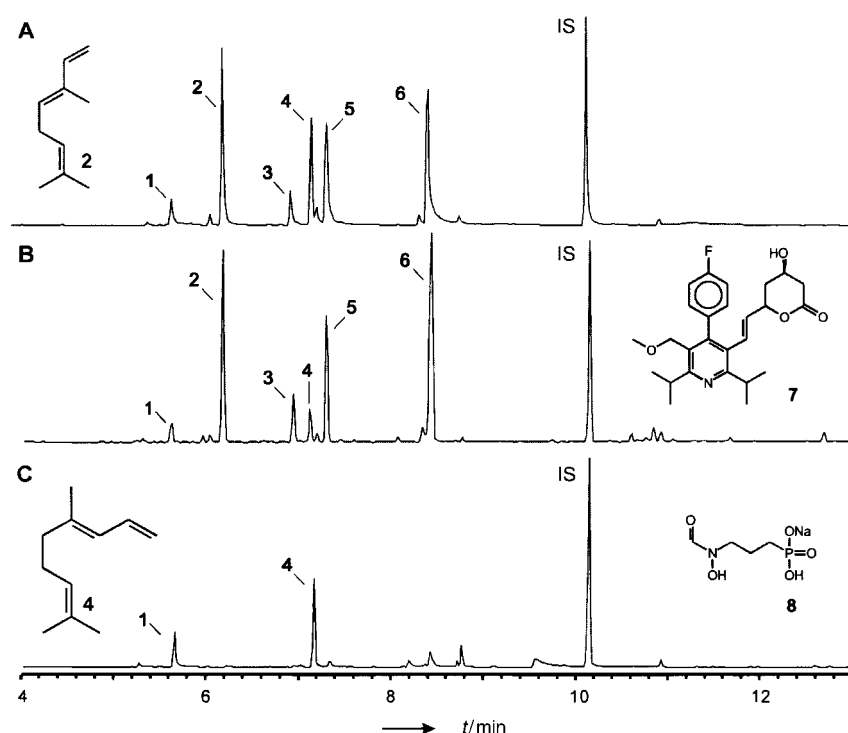


Abbildung 1. Chromatographische Trennung des Duftstoffe von *Phaseolus lunatus* nach Induktion mit Jasmonsäure (JA). A) JA-induzierbares Duftprofil ohne Zusatz von Inhibitoren. B) JA-induzierbares Duftprofil nach Inhibierung der MVA-Route durch Cerivastatin 7. C) JA-induzierbares Duftprofil nach Inhibierung der MEP-Route durch Fosmidomycin 8. Substanzen: (3Z)-Hex-3-enylacetat 1, Ocimen 2, Linalool 3, 4,8-Dimethylnona-1,3,7-trien (DMNT) 4, C₁₀H₁₄ 5, C₁₀H₁₆O 6; IS = interner Standard (1-Bromdecan). Linalool coeluiert mit einer Verunreinigung, die eine exakte Messung der Isotopenverhältnisse verhinderte.

mevalonat-unabhängiger Anteil von ca. 6 % entdeckt.^[9] Diese Zuordnungen sind jedoch nicht immer eindeutig, da bei Fütterungsexperimenten mit Vorstufen die natürlichen Konzentrationsverhältnisse in der Zelle verschoben und damit bestimmte Routen überbewertet werden können. Selbst die Verwendung von physiologisch neutralen Vorstufen wie Glucose führt zu unnatürlichen Bedingungen, da phototrophe Organismen im Verlauf dieser Experimente unter heterotrophen Bedingungen gehalten werden müssen.^[5] Einen Ausweg aus der Problematik bietet die Untersuchung natürlicher

Isotopenverhältnisse mit der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS).^[10] Durch die Kopplung eines Isotopenverhältnis-Massenspektrometers mit einem Gaschromatographen und Online-Verbrennung der Eluenten zu CO₂ und H₂O (GC-C-IRMS) wird selbst in komplexen Gemischen die substanzspezifische Bestimmung natürlicher Isotopenverhältnisse möglich.^[11]

Das natürliche Verhältnis der stabilen Kohlenstoffisotope unterliegt aufgrund thermodynamischer und kinetischer Isotopeneffekte geringen lokalen und zeitlichen Abweichungen vom globalen Mittelwert. In der Biosphäre werden diese Abweichungen durch Isotopeneffekte der an den physiologischen Prozessen beteiligten enzymkatalysierten Reaktionen verursacht. Die bekanntesten Beispiele, die auch zu den prägnantesten Isotopendiskriminierungen führen, betreffen die unterschiedliche Fixierung von Kohlendioxid in C₃- und C₄-Pflanzen über die Ribulosebisphosphat- bzw. die Phosphoenolpyruvat-Carboxylase.^[12] Nachfolgende Reaktionen im Stoffwechsel führen zu weiteren, allerdings weniger deutlichen Verschiebungen der Isotopenverhältnisse. Wir berichten hier, dass auch die verschiedenen Gruppen der flüchtigen Terpene signifikante Unterschiede im Isotopenverhältnis aufweisen, wenn das für die Synthese der Terpene benötigte IDP entweder überwiegend aus der MVA- oder

der MEP-Route stammt (Schema 1).

Die Isotopenverhältnisse $\delta(^{13}\text{C})$ (zu Definition siehe *Experimentelles*) von Monoterpenen sind im Rahmen von Authentizitätskontrollen schon mehrfach bestimmt worden und bewegen sich in einem Bereich von –26 ‰ bis –30 ‰.^[13, 14] Ocimen 2 (Abbildung 1) aus dem Duftbouquet der hier als Modellpflanze verwendeten Limabohne (*Phaseolus lunatus*) liegt demnach mit einem Wert von –29,0 ‰ in dem zu erwartenden Bereich (Abbildung 2). Dagegen weist der Wert von –37,4 ‰ für DMNT 4 (oxidatives Abbauprodukt des

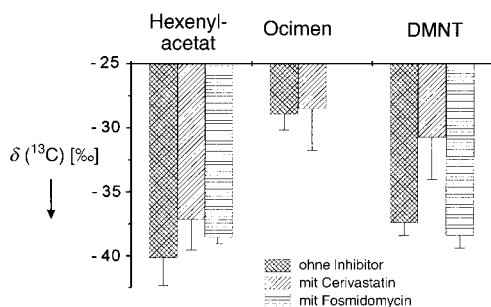


Abbildung 2. $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte ausgewählter Duftstoffe nach Induktion mit Jasmonsäure. Angeben sind Mittelwerte und Standardabweichung aus drei Proben.

Sesquiterpens Nerolidol)^[15] auf eine deutliche ^{13}C -Abreicherung hin. Berücksichtigt man für die Biosynthese der Sesquiterpene eine Beteiligung der MVA-Route, so lässt sich dieser Unterschied im Isotopenverhältnis von Ocimen und DMNT mit der Bildung von Acetyl-CoA aus Pyruvat im Vorfeld der MVA-Route erklären (Schema 1). Die Pyruvat-Dehydrogenase bevorzugt bei der Thiamindiphosphat-katalysierten Decarboxylierung des Pyruvats leichte Isotope; das entstehende Acetyl-CoA ist also ^{13}C -abgereichert.^[16] Zwar führt auch die Deoxy-D-xylulose-5-phosphat(DXP)-Synthase^[17] der MEP-Route zu einer Thiamindiphosphat-katalysierten Decarboxylierung, doch ist diese Reaktion zum Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts von DXP auf dem Weg zu IDP nur einmal erforderlich. Über die MVA-Route fließen aber drei Moleküle Pyruvat und damit Acetyl-CoA in den Aufbau von IDP. Eine Diskriminierung zugunsten der leichten Isotopomere sollte sich daher besonders beim Aufbau von Sesquiterpenen über die MVA-Route bemerkbar machen. Da ferner die Carbonylkohlenstoffatome von Glycerinaldehyd und damit auch Pyruvat aufgrund ihrer Herkunft aus Glucose ^{13}C -angereichert sind,^[18] sollte der Einbau von intaktem Glycerinaldehyd über die MEP-Route zusätzlich zur Differenzierung beider Wege beitragen.

Die $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte für Ocimen (MEP-Route) und DMNT (MVA-Route; Abbildung 2) bestätigen den erwarteten Trend. Mit einem $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert von -37.4‰ weist DMNT ein ganz ähnliches Isotopenverhältnis wie Hexenylacetat ($\delta(^{13}\text{C}) = -40.2\text{‰}$) auf, das als reines Acetogenin ^{13}C -abgereichert sein muss. Eine ähnliche Isotopendiskriminierung zwischen Fettsäuren und Produkten der MEP-Route fanden Schouten et al. in Lipiden von Süß- und Meerwasseralgen. Palmitinsäure war hier im Vergleich zu Phytol (MEP-Route) um $2\text{--}5\text{‰}$ ^{13}C -abgereichert.^[19]

Bei der Bewertung des $\delta(^{13}\text{C})$ -Wertes von DMNT müssen aber auch die Ergebnisse früherer Einbaustudien berücksichtigt werden, die eine Beteiligung beider Stoffwechselwege andeuteten.^[7] Demnach sollte sich der $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert für DMNT (Abbildung 2) verschieben lassen, wenn einer der beiden Wege selektiv blockiert wird. Dazu wurden Bohnentriebe vor der Duftinduktion mit Cerivastatin **7**,^[20] einem äußerst wirksamen Inhibitor der MVA-Route behandelt. Die MEP-Route wurde mit Fosmidomycin **8** inhibiert, das die DXP-Reduktoisomerase blockiert (Schema 1).^[21] Abbildung 1B und C ist zu entnehmen, dass mit keinem der beiden Inhibitoren die Synthese von DMNT vollständig unterdrückt

werden kann.^[7] Ihre Wirksamkeit wird aber dadurch belegt, dass nach Inhibierung der MEP-Route die Biosynthese der Monoterpene nahezu vollständig unterdrückt wird (Verbindungen **2**, **3**, **5** und **6**; Abbildung 1B) und durch Inhibierung der MVA-Route die Biosynthese von DMNT um ca. 70 % zurückgedrängt wird (Abbildung 1C). Nur eine gemeinsame Applikation beider Inhibitoren verhindert die Bildung von DMNT. Nach Vorinkubation mit Cerivastatin weist DMNT eine deutlich geringere ^{13}C -Abreicherung auf (-30.8‰) als ohne Blockade der MVA-Route, und der $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert nähert sich dem von Ocimen (-28.5‰), das über die MEP-Route gebildet wird (Abbildung 2). Umgekehrt bewegt sich bei Inhibierung der MEP-Route der $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert von DMNT (-38.4‰) in Richtung typischer Werte von Acetogeninen; das Isotopenverhältnis von Ocimen bleibt bei der Inhibierung der MVA-Route unverändert. Da die späten Schritte der Biosynthese von DMNT **4** in beiden Inhibitorexperimenten identisch sind, können die $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -Verhältnisse eindeutig den frühen Schritten der MVA- oder MEP-Route zugeordnet werden.

Dass DMNT in der Limabohne in Gegenwart unterschiedlicher Elicitoren sogar alternativ über die MEP- oder die MVA-Route synthetisiert werden kann, belegt eindrucksvoll die Stimulierung seiner Biosynthese mit dem Pilz-Elicitor Alamethicin.^[22, 23] Der $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert für DMNT (-30.7‰) liegt sehr nahe an den Werten für Ocimen und deutet damit auf eine überwiegende Beteiligung der plastidären MEP-Route.

Die Verschiebungen der Isotopenverhältnisse ergeben sich auch dann, wenn die Duftemission der Limabohne nicht durch Jasmonsäure, sondern durch Herbivorenfraß ausgelöst wird (Abbildung 3). Auch hier kann durch Verwendung

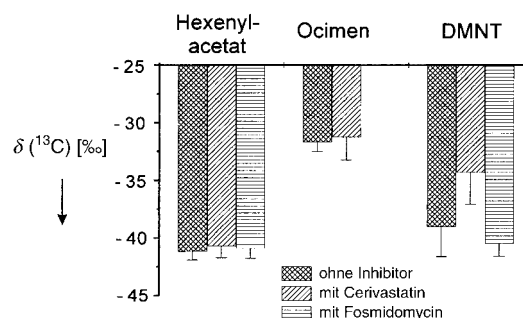


Abbildung 3. $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte ausgewählter Duftstoffe nach Induktion durch Raupenfraß. Angeben sind Mittelwerte und Standardabweichung aus drei Proben.

einzelner Inhibitoren die Biosynthese von DMNT nicht vollständig unterdrückt werden. Aus dem $\delta(^{13}\text{C})$ -Wert für DMNT (-39.0‰) folgt, dass die durch Herbivorie ausgelöste Biosynthese überwiegend über die cytosolische MVA-Route erfolgt (vgl. Abbildung 2 und 3). Wird diese durch Cerivastatin blockiert, kann aber die MEP-Route kompensatorisch eintreten, wie der Anstieg des $\delta(^{13}\text{C})$ -Wertes für DMNT (-34.4‰) belegt. Die Befunde machen deutlich, dass auch bei natürlichen Induktionsprozessen eine dynamische Nutzung beider Wege möglich ist.^[7]

Experimentelles

Zur Duftinduktion werden frisch geschnittene Triebe der Limabohne (12–14 Tage alt, mit voll ausgebildeten Keimblättern) in eine wässrige Lösung von Jasmonsäure (JA; 1 mM) gestellt. Nach 12 h werden die Pflanzen in ein geschlossenes System (Exsiccator, 3 L) gebracht und die abgesonderten Duftstoffe in 48 h im Kreislaufsystem an Aktivkohlefiltern adsorbiert.^[24] Zur selektiven Inhibierung der MVA- oder der MEP-Route wurden die Triebe vor der eigentlichen Induktion mit JA (1 mM), Alamethicin (10 µM) oder durch Raupenfraß (vier Larven von *Spodoptera frugiperda*) 24 h in wässrige Lösungen der Inhibitoren Cerivastatin **7** bzw. Fosmidomycin **8** (3×10^{-5} M) gestellt.

Die Analyse und Trennung der Duftkomponenten erfolgte auf einer Kapillarsäule (DB-5-MS ITD, Alltech, Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25 µm); Temperaturprogramm: 50 °C (2 min isotherm), dann mit 5 K min⁻¹ auf 220 °C. Die eluierten Substanzen wurden online an einem CuO/NiO/PTO-Katalysator bei 940 °C verbrannt und die Verbrennungsgase einem Delta^{Plus}-XL-Isotopenverhältnis-Massenspektrometer (Thermoquest, Egelsbach) zugeführt. Zur Identifizierung der eluierten Substanzen wurden 10% des Probenmaterials durch einen Kapillarsplit vor der Verbrennung in ein konventionelles Massenspektrometer (GCQ, Thermoquest) überführt. Alle Isotopenverhältnisse sind als $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte [‰] angegeben: $\delta(^{13}\text{C}) [\text{‰}] = [(R_{\text{Probe}}/R_{\text{Standard}}) - 1] \times 10^3$, wobei R das $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis der Probe bzw. des Standards (Vienna Pee Dee Belemnite) angibt.

Eingegangen am 16. Januar 2001 [Z16432]

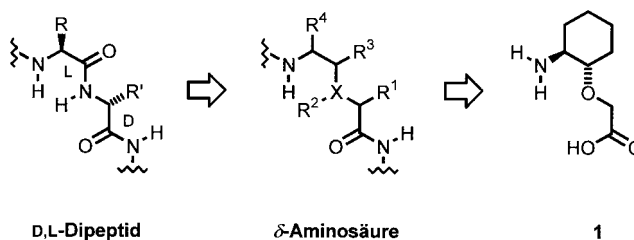
- [1] P. W. Päre, J. H. Tumlinson, *Plant Physiol.* **1999**, *121*, 325–331.
- [2] M. Dicke, J. J. A. van Loon, *Entomol. Exp. Appl.* **2000**, *97*, 237–249.
- [3] J. Bruin, M. W. Sabelis, M. Dicke, *Trends Ecol. Evolut.* **1995**, *10*, 371–371.
- [4] M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574.
- [5] W. Eisenreich, M. Schwarz, A. Cartayrade, D. Arigoni, M. H. Zenk, A. Bacher, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 221–233.
- [6] H. K. Lichtenthaler, M. Rohmer, J. Schwender, *Physiol. Plant.* **1997**, *101*, 643–652.
- [7] J. Piel, J. Donath, K. Bandemer, W. Boland, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2622–2625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2478–2481.
- [8] K. P. Adam, J. Zapp, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953–959.
- [9] D. Arigoni, S. Sagner, C. Latzel, W. Eisenreich, A. Bacher, M. H. Zenk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10600–10605.
- [10] G. Gleixner, C. Scrimgeour, H. L. Schmidt, R. Viola, *Planta* **1998**, *207*, 241–245.
- [11] W. A. Brand, *J. Mass Spectrom.* **1996**, *31*, 225–235.
- [12] M. H. O'Leary, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 553–567.
- [13] A. Mosandl in *Flavor Chemistry: Thirty Years of Progress* (Hrsg.: R. Teranishi, E. L. Wick, I. Hornstein), Kluwer/Plenum, New York, **1999**, S. 31–41.
- [14] H.-L. Schmidt, A. Roßmann, R. A. Werner in *Flavourings* (Hrsg.: E. Ziegler, H. Ziegler), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 539–596.
- [15] W. Boland, A. Gäbler, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 247–253.
- [16] E. Melzer, H.-L. Schmidt, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 8159–8164.
- [17] G. A. Sprenger, U. Schorken, T. Wiegert, S. Grolle, A. A. Degraaf, S. V. Taylor, T. P. Begley, S. Bringermyer, H. Sahn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 12857–12862.
- [18] H.-L. Schmidt, G. Gleixner in *Stable Isotopes: The Integration of Biological, Ecological and Geochemical Processes* (Hrsg.: H. Griffiths), BIOS Scientific Publishers, Oxford, **1998**, S. 13–25.
- [19] S. Schouten, W. Breteler, P. Blokker, N. Schogt, W. I. C. Rijpsstra, K. Grice, M. Baas, J. S. S. Sinnighe-Damstè, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1998**, *62*, 1397–1406.
- [20] J. Kuhlmann, W. Muck, H. Bischoff, E. von Keutz, M. Llewellyn, *Cardiovasc. Drugs Rev.* **1998**, *16*, 236–263.
- [21] T. Kuzuyama, T. Shimizu, S. Takahashi, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7913–7916.
- [22] J. Engelberth, T. Koch, F. Kühnemann, W. Boland, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1928–1930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1860–1862.
- [23] J. Engelberth, T. Koch, G. Schüler, N. Bachmann, J. Rechtenbach, W. Boland, *Plant Physiol.* **2001**, *125*, 369–377.
- [24] J. Donath, W. Boland, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 785–790.

Cyclohexylether- δ -aminosäuren: neue Leitstrukturen für Selektivitätsfilter in Ionenkanälen**

Hans-Dieter Arndt, Andrea Knoll und Ulrich Koert*

Biologische Ionenkanäle sind Schlüsselstrukturen für die zelluläre Regulation und Kommunikation. Sie koppeln (bio-) molekulare Vorgänge an elektrische Signale.^[1] Diese Eigenschaft von natürlichen Porenbildnern wird schon zur Konstruktion von Sensoren genutzt.^[2] Um synthetische Ionenkanäle^[3] als Sensoren oder Implantate in biologischen Systemen verwenden zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Ionenselektivität^[3c, 4] und Regulierbarkeit („gating“).^[5] Wir berichten hier über neuartige Oligomere aus δ -Aminosäuren,^[6] die zu H⁺- und NH₄⁺-selektiven Ionenkanälen geführt haben.

Wird in einem Dipeptid die zentrale Amidbindung ersetzt, so erhält man eine δ -Aminosäure (Schema 1). Diese Struktur bietet neben vier substituierbaren Positionen die Möglichkeit, im Rückgrat ein Heteroatom zu platzieren.^[7] Wählt man ein Sauerstoffatom und schränkt die Freiheitsgrade der Struktur mit einem Cyclohexanring ein, so gelangt man zur Etheraminosäure **1**.



Schema 1. Von D,L-Dipeptiden zur stereoäquivalenten δ -Aminosäure **1** als Baustein für Kationenkanäle.

Die Selektivitätsfilter natürlicher K⁺- und Ca²⁺-Kanäle werden entscheidend von den Rückgrat-Atomen geprägt.^[8a,b] Im Ionenkanalaktiven, jedoch nur wenig selektiven $\beta^{6,3}$ -helicalen Dimer des D,L-Peptids Gramicidin A (gA) bilden ausschließlich Rückgrat-Amidbindungen das Lumen.^[8c] Gerade die Ethersauerstoffatome in **1** können im Kanalinneren zusätzliche Bindungsstellen anbieten.^[9] Unsere Zielverbindungen **2–4** wurden so entworfen, dass di-, tetra- und hexamere δ -Aminosäure-Segmente mit funktionalen Ab-

[*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. H.-D. Arndt, Dr. A. Knoll
Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin
Hessische Straße 1–2, 10115 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-2093-7266
E-mail: koert@chemie.hu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (FCI), von der Volkswagenstiftung, von der Pinguin-Stiftung sowie von der Schering AG unterstützt. H.-D.A. dankt dem FCI für ein Promotionsstipendium. Wir danken Dr. B. Ziemer (Humboldt-Universität zu Berlin) für die Kristallstrukturanalyse und Dr. P. Franke (Freie Universität Berlin) für die MALDI-TOF-Massenspektren.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.