

sichts dieser ermutigenden asymmetrischen Induktion (mit dem enantiomeren Katalysator lässt sich in analoger Weise das zu **6** enantiomere Keton herstellen) steht der asymmetrischen Synthese von Colombiasin A **1** und der Aufklärung seiner absoluten Konfiguration nichts mehr im Weg.^[14] Ferner ist zu erwarten, dass mit der hier beschriebenen Chemie biologisch-chemische Untersuchungen dieser neuen Verbindungsklasse erleichtert werden.

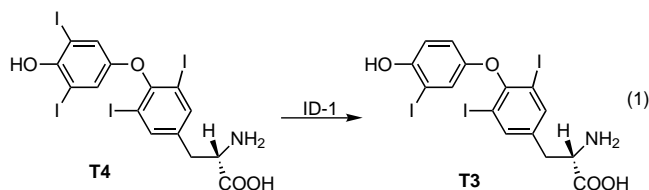
Eingegangen am 9. April 2001 [Z16923]

- [1] A. D. Rodríguez, C. Ramírez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 507–510.
 [2] A. D. Rodríguez, E. González, S. D. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7083–7091.
 [3] a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4251; b) S. M. Bloom, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 278–280.
 [4] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 913–921.
 [5] a) J. L. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2745–2752; b) C. D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 227–231.
 [6] a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793–1796; b) J. Tsuji, Y. Ohashi, I. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2397–2398; c) L. A. Paquette, F. Gallou, Z. Zhao, D. G. Young, J. Liu, J. Yang, D. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9610–9620.
 [7] M. L. Falck-Pedersen, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 63–67.
 [8] J. D. Roberts, S. W. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3925–3929.
 [9] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585; b) D. H. R. Barton, D. Crich, A. Lobberding, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329–2338; c) für eine Übersicht siehe: D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413–1432.
 [10] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622–2624.
 [11] S. Yamada, T. Suzuki, H. Takayama, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3483–3488.
 [12] Wir danken Professor A. D. Rodríguez von der Universität von Puerto Rico für eine authentische Probe und für Spektren von Colombiasin A **1**.
 [13] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 643–646; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; c) J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2373–2376.
 [14] Auf der Grundlage der Chiralität des für die asymmetrische Induktion bei **4** verwendeten Katalysators^[13] und der optischen Rotation ($[\alpha]_D^{25} = -61^\circ$, $c = 1 \text{ mg mL}^{-1}$, CHCl_3) des aus diesem Intermediat erhaltenen Colombiasin A **1** haben wir die absolute Konfiguration von **1** wie gezeigt zugeordnet. Untersuchungen zur Bestätigung dieser Zuordnung werden zurzeit durchgeführt.

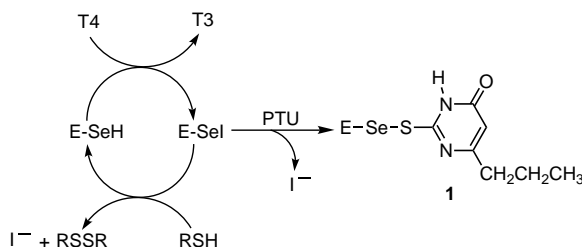
Reaktionen von Organoselenenylididen mit Thiouracil-Thyreostatika: eine enzyymmimetische Modelluntersuchung an Iodthyronin-Deiodinase-Inhibitoren**

Wolf-Walther du Mont,* Govindasamy Muges, Cathleen Wismach und Peter G. Jones

Die Typ-I-Iodthyronin-Deiodinase (ID-1), ein Enzym, das Selenocystein im aktiven Zentrum enthält, ist hauptsächlich verantwortlich für die Monodeiodierung des Prohormons Thyroxin **T4** zum biologisch aktiven Schilddrüsenhormon 3,5,3'-Triiodthyronin **T3** [Gl. (1)].^[1] ID-1 ist ein integrales



Membranprotein, das überwiegend in Leber, Niere und Schilddrüse auftritt. Die durch ID-1 katalysierte 5'-Deiodierung ist eine Pingpong-Bisubstrat-Reaktion, in der die Selenolgruppe des Enzyms (E-SeH) zunächst mit Thyroxin **T4** unter Freisetzung des deiodierten Iodthyronins **T3** intermediär ein Enzym-Selenenylid (E-SeI) bildet, das dann offenbar mit einem bislang noch nicht identifizierten cytoplasmatischen Thiol-Cofaktor (möglicherweise Glutathion, GSH) reagiert, wobei Iodid freigesetzt und die Selenolgruppe im aktiven Zentrum regeneriert wird (Schema 1).^[2]



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der Deiodierung von Thyroxin **T4** durch ID-1 und der Inhibition von ID-1 durch PTU.

Es wurde vorgeschlagen, dass das von Thioharnstoff abgeleitete Thyreostatikum 6-*n*-Propyl-2-thiouracil (PTU) das Enzym dadurch blockiert, dass es mit dem intermediären Selenenylid ein stabiles Selenenylsulfid bildet.^[2] Das Selenenylsulfid **1** wird als Sackgasse („dead-end product“)

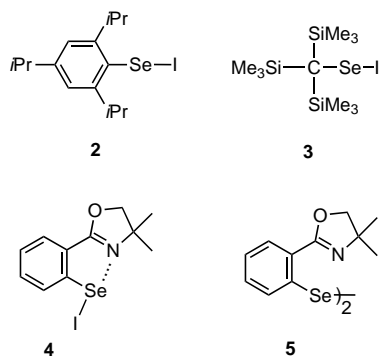
[*] Prof. Dr. W.-W. du Mont, Dr. G. Muges, Dipl.-Chem. C. Wismach, Prof. Dr. P. G. Jones
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie
 Technische Universität Braunschweig
 Postfach 3329, 38023 Braunschweig (Deutschland)
 Fax: (+49) 531-391-5387
 E-mail: w.du-mont@tu-bs.de

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Forschungsstipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung an G.M. gefördert.

angesehen, das unter physiologischen Bedingungen nicht mit Thiolen zu reagieren vermag. Aufgrund dieser Eigenschaft ist PTU als Thyreostatikum bekannt geworden, das oft zur akuten Behandlung schwerer Fälle von Schilddrüsenüberfunktion (Graves-Krankheit) eingesetzt wird.

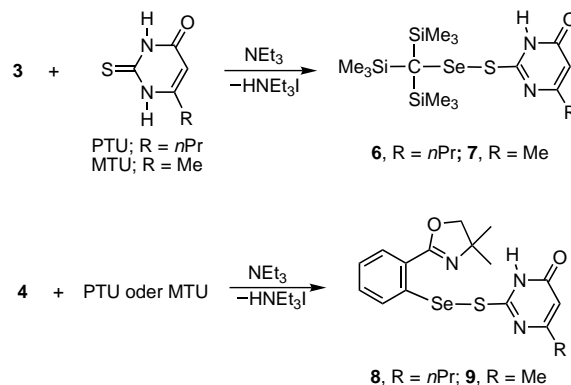
Die Bildung des „gemischten Selenenylsulfid-Addukts“ **1** (Schema 1) durch die Reaktion des Selenenyljodids mit PTU wurde vor allem auf Grund folgender Annahmen postuliert: 1. Die Inhibierung durch PTU ist nichtkompetitiv bezüglich Thyroxin, aber kompetitiv bezüglich des Thiol-Cofaktors, was nahelegt, dass PTU und der Cofaktor mit der gleichen enzymatischen Zwischenverbindung reagieren;^[1a] 2. Thiouracil-Derivate sind reaktiv gegenüber Sulfenyljodid-Gruppen (S-I) in Proteinen,^[1a] was eine möglicherweise noch höhere Reaktivität gegenüber Selenenyljodid-Gruppen (Se-I) nahelegt. Allerdings wurden seit der Entdeckung, dass ID-1 ein selenhaltiges Enzym ist, mögliche Reaktionen von Thioharnstoff-verbundenen Thyreostatika mit Selenenyljodiden und somit der gesamte Mechanismus nie experimentell verifiziert. Schwer verständlich erscheint bisher auch, dass die beiden anderen Deiodinasen ID-2 und ID-3, anders als ID-1, gegenüber PTU unreaktiv sind.^[1c] Daher ist es immer noch strittig, ob PTU mit einer kovalenten Se-I-Bindung reagiert oder mit dem aktiven Zentrum des Enzyms (E-SeH). Die Gründe dafür, dass ID-2 und ID-3 nicht mit PTU reagieren, sind ebenfalls unklar.^[1c] Im Folgenden berichten wir über erste Modellreaktionen zum Verhalten von PTU gegenüber Selenenyljodiden als möglichem Schlüsselschritt der Deiodinase-Hemmung.

Die Instabilität einfacher Arenselenenyljodide wie PhSeI und ihre Neigung zu Dismutationen in Lösung^[3a] haben bisher ihre Nutzung als enzymmimetische Substrate in Reaktionen mit Thioharnstoff-Derivaten ausgeschlossen; selbst sterisch gehinderte Arenselenenyljodide wie **2** liegen in Lösung im Gleichgewicht mit Iod und den entsprechenden Diseleniden vor.^[3b,c] Die „Nichtexistenz“ stabiler binärer Se-I-Verbindungen wurde mit dem geringen Elektronegativitätsunterschied zwischen Se und I, d.h. mit dem Fehlen von ionischen Anteilen an der Resonanzenergie von kovalenten Se-I-Bindungen in Zusammenhang gebracht.^[4] Angesichts des Befundes, dass kovalente Se-I-Bindungen gegenüber Dismutationen durch Verwendung extrem sperriger Alkylsubstituenten^[3a,d] (**3**) oder durch intern chelatisierende Gruppen^[5] (z.B. in **4**) stabilisiert werden können, sahen wir nun die Gelegenheit, Reaktionen reiner, dismutationsresistenter Se-I-Verbindungen zu untersuchen.



Wenn man „PhSeI“ (0.5 Ph₂Se₂I₂) und **2**, die beide bekanntlich zu Diselenid und Iod bzw. deren Addukten disproportionieren können,^[3a,b] in getrennten Experimenten mit stöchiometrischen Mengen an PTU oder 6-Methyl-2-thiouracil (MTU) in Gegenwart von Triethylamin umsetzt, entstehen nicht die Selenenylsulfide, sondern in beiden Fällen die entsprechenden Diselenide. Diese Umwandlung der dismutationslabilen Selenenyljodide PhSeI und **2** durch PTU und MTU in Diselenide (anstelle der PTU- oder MTU-„Addukte“) entspricht in gewisser Weise dem Verhalten PTU-unsensitiver Deiodinasen gegenüber Inhibitoren.

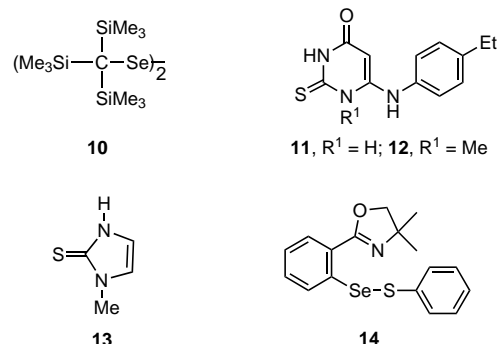
Ohne Triethylamin reagiert das Selenenyljodid **3** mit PTU und MTU wesentlich langsamer als die intern chelatisierte Verbindung **4**; diese reagiert zwar rasch mit PTU und MTU, aber unerwarteterweise findet man als selenhaltiges Hauptprodukt das Diselenid **5**. Für die Vermutung, dass bei der Umsetzung entstehendes HI die Diselenid-Bildung katalysiert, spricht, dass in Gegenwart von Triethylamin kein Diselenid entsteht, sondern sowohl **3** als auch **4** mit PTU und MTU glatt zu den erwarteten Selenenylsulfiden **6–9** reagieren (Schema 2). Nach Abfangen des entstehenden HI durch Triethylamin konnten **6–9** bequem durch Säulenchromatographie gereinigt und isoliert werden. Die Diselenide **5**^[6] und **10**^[7] reagieren bemerkenswerterweise *nicht* mit PTU und MTU, was darauf hindeutet, dass die ID-1-Enzyminhibierung durch PTU und MTU deren spezifischer Reaktivität gegenüber Se-I-Bindungen zu verdanken ist.



Schema 2. Synthese von Thiouracil-Derivaten.

Die Reaktionen von **4** mit PTU und MTU laufen rascher ab als die von **3**, was sich mit der durch die Se...N-Wechselwirkung erhöhte Elektrophilie des Selenatoms in **4** erklären lässt. Während es sich bei der Se-I-Bindung der sterisch überladenen Verbindung **3** um ein kovalente Zwei-Zentren-zwei-Elektronen (2c-2e)-Bindung handelt, ist die Se-I-Bindung in **4** wegen der Se...N-Wechselwirkung als Teil eines 3c-4e-Systems zu beschreiben. Dadurch ist die Se-I-Bindung in **4** zwar einerseits thermodynamisch stabilisiert (also auch dismutationsresistent), andererseits aber kinetisch aktiviert für den Angriff nucleophiler Reagentien. Wie bereits für das natürliche Enzym vorgeschlagen,^[1c] spielt das Wasserstoffatom an N1 von PTU und MTU eine wichtige Rolle bei diesen Reaktionen. Dies ergibt sich daraus, dass der Ersatz des Wasserstoffatoms an N1 durch eine Methylgruppe gewöhn-

lich zu inaktiven Substanzen führt. So inhibiert 6-Anilino-2-thiouracil **11** die Aktivität der humanen Placenta-Deiodinase zu 85 %, während das N-methylierte Derivat **12** dieses Enzym nur zu 2 % hemmt.^[8] Mit der Methylgruppe am Stickstoffatom



wurde auch die Inaktivität des als Thyroperoxidase-(TPO)-Inhibitor bekannten Thyreostatikums Methimazol (MMI) **13** gegenüber ID-1 erklärt.^[1a,c] Wir fanden, dass MMI mit dem Selenenylid **3** und Triethylamin ähnlich schnell wie PTU und MTU ein Selenenylsulfid-Derivat bildet, wobei das N3-Atom deprotoniert wird.^[9]

Im Verlauf der wirkstoffinduzierten Deiodinasehemmung sind die rasche Reaktion zwischen dem Inhibitor und dem Selenenylid-Intermediat (E-SeI) und die Inaktivität des resultierenden Selenenylsulfids gegenüber Reduktionsmitteln wie GSH die bestimmenden Faktoren für die Wirkung des jeweiligen Thyreostatikums. In unseren Modellsystemen reagieren zwar sowohl **3** als auch **4** glatt mit PTU, die Stabilitäten der entstandenen Selenenylsulfide **6** und **8** gegenüber Thiolen unterscheiden sich aber erheblich. Die intern chelatisierte Verbindung **8** reagiert mit PhSH rasch unter Bildung des Selenenylsulfids **14** (Thiolaustausch), während die sterisch überladene Verbindung **6** sich unter ähnlichen Versuchsbedingungen gegenüber PhSH mindestens 24 h vollkommen resistent ist. In dieser Hinsicht unterscheidet sich das PTU-Derivat **6** deutlich vom entsprechenden MMI-Derivat, welches durchaus reaktiv gegenüber PhSH ist und unter Thiolaustausch reagiert.^[9]

Der „sterische Schutz“ hilft also effizienter als die interne Chelatbildung, mögliche Folgereaktionen der von PTU abgeleiteten Selenenylsulfide mit Thiolen zu unterdrücken; aber auch spezielle Eigenschaften des PTU-Derivats **6** gegenüber dem zu Wasserstoffbrückenbindungen nicht befähigten MMI-Derivat spielen offenbar eine wesentliche Rolle für die ID-1-Inhibierung.^[9] Aus der Strukturbestimmung an **6** geht hervor, dass das Selenatom durch Me₃Si-Gruppen beträchtlich abgeschirmt wird (Abbildung 1).^[10] Die Thiouracileinheit in **6** liegt in der Ketoform vor, welche durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird, was mit der Bildung zentrosymmetrischer Dimere einhergeht.

Die verglichen mit **6** höhere Reaktivität von **8** gegenüber PhSH sehen wir neben der geringeren sterische Hinderung auch als Folge der intramolekularen Se...N-Wechselwirkung in **8** an, durch welche der elektrophile Charakter des Selenzentrums erhöht wird. Diese Annahme veranlasste uns zu prüfen, ob das von PTU abgeleitete Selenenylsulfid **8** auch

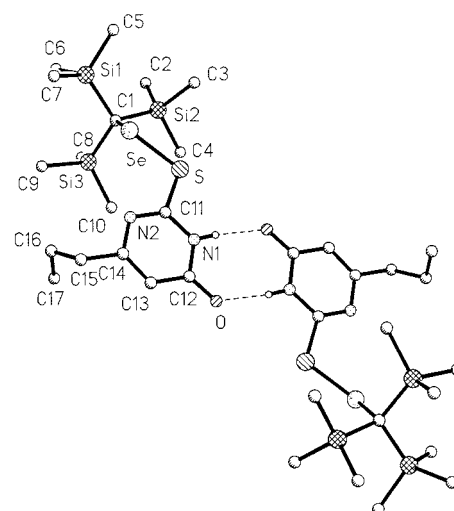


Abbildung 1. Struktur des zentrosymmetrischen Dimers von **6** im Kristall (nur an der Wasserstoffbrückenbindungen beteiligte H-Atome sind abgebildet). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°]: Se-S 2.2014(4), Se-C1 2.0043(15), S-C11 1.7681(16), C1-Si1 1.9270(15), C1-Si2 1.9130(15), C1-Si3 1.9042(16), C12-O 1.2398(18); C1-Se-S 105.91(4), C11-S-Se 103.78(5), Si1-C1-Se 99.84(7), Si2-C1-Se 110.34(7), Si3-C1-Se 108.29(7).

aus **14**, welches ebenfalls durch interne Chelatisierung gegenüber Nucleophilen aktiviert sein sollte, zugänglich ist. Versetzt man eine Lösung von reinem **14**^[11] mit PTU, entsteht innerhalb von 24 h kein **8**, was dafür spricht, dass die Bildung von **14** durch Thiolaustausch an **8** ein irreversibler Vorgang ist.

Das vorgestellte Reaktionsverhalten von sterisch und von koordinativ intern stabilisierten Organoselenenylidenen als enzyminimetische Substrate (E-SeI) gegenüber Thyreostatika bestätigt experimentell den vorgeschlagenen Mechanismus der Iodthyronin-Deiodinase-Inhibierung durch Wirkstoffe mit Thioharnstoff-Funktion. Unsere Modellreaktionen stützen die Annahmen, dass 1. PTU nicht mit dem nativen Enzym, sondern mit einem E-SeI-Intermediat mit kovalenter Se-I-Bindung reagiert, und dass 2. basische Aminosäurereste wie Histidin in der Nähe des aktiven Zentrums die Se-I-Bindung kinetisch zu aktivieren vermögen, aber auch als allgemeine Basen der notwendigen HI-Abstraktion im Verlauf der Inhibierungsreaktion dienen können. Die vorliegenden Ergebnisse legen auch nahe, dass mögliche Dismutationen von E-SeI-Intermediaten zu Diseleniden bei der Suche nach den Ursachen für die nicht vorhandene Reaktivität bestimmter selenhaltiger Deiodinasen gegenüber Thyreostatika vom Thiouracil-Typ in Betracht gezogen werden sollten.

Experimentelles

Allgemeines: Alle Reaktionen wurden mit Standard-Inertgastechiken unter Stickstoff durchgeführt.

6: Zu einer Lösung von **3** (0.44 g, 1 mmol) in Toluol (20 mL) wurden NEt₃ (2 mmol) und PTU (0.17 g, 1 mmol) gegeben. Nach 10 min Rühren wurde der Niederschlag abgetrennt und das Filtrat zur Trockne eingedunstet. Das Rohprodukt wurde über eine Silicagelsäule (70–230 mesh) gereinigt. Elution mit Hexan/Essigester (2/1) ergab als zweite Fraktion **6**, das durch Verdampfen des Lösungsmittels als gelber Feststoff isoliert wurde; Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan lieferte reines **6** in Form gelber Kristalle (0.41 g, 85 %); Schmp. 104 °C. ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, TMS): δ = 0.10 (s, 27H), 0.58 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H); ¹³C-NMR (100.6 MHz, C₆D₆, TMS): δ = 1.36, 2.93, 13.58, 21.19, 39.32, 109.45,

159.16, 163.67, 168.85; ^{77}Se -NMR (38.2 MHz, C_6D_6 , Me_2Se): $\delta = 506$; ^{29}Si -NMR (39.8 MHz, C_6D_6 , TMS): $\delta = 3.4$; CI-MS: m/z (%): 481 (100, M^+), 188, 171, 90; Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSeSi}_3$: C 42.50, H 7.50, N 5.83, S 6.67; gef.: C 42.93, H 7.78, N 5.48, S 6.81. Die Verbindungen 7–9 wurden analog erhalten.

Eingegangen am 18. Januar 2001 [Z16451]

- [1] a) „Biochemistry of Deiodination“: J. L. Leonard, T. J. Visser in *Thyroid Hormone Metabolism* (Hrsg.: G. Hennemann), Marcel Dekker, New York, **1986**, S. 189–223; b) M. J. Berry, L. Banu, P. R. Larsen, *Nature* **1991**, 349, 438; c) P. R. Larsen, M. J. Berry, *Annu. Rev. Nutr.* **1995**, 15, 323; d) J. Köhrle, *Acta Med. Austriaca* **1996**, 23, 17; e) „Intracellular Pathways of Iodothyronine Metabolism“: J. L. Leonard, J. Köhrle in *The Thyroid* (Hrsg.: L. E. Braverman, R. D. Utiger), Lippincott-Raven, Philadelphia, **1996**, S. 144; f) D. L. St. Germain, V. A. Galton, *Thyroid* **1997**, 7, 655.
- [2] M. J. Berry, J. D. Kieffer, J. W. Harney, P. R. Larsen, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 14155.
- [3] a) W.-W. du Mont, *Main Group Chem. News* **1994**, 2(3), 18; b) W.-W. du Mont, A. Martens von Salzen, S. Pohl, W. Saak, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4848; c) W.-W. du Mont, S. Kubiniok, K. Peters, H.-G. Schnering, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 780; d) W.-W. du Mont, I. Wagner, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 2109.
- [4] T. Klapötke, J. Passmore, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 234.
- [5] a) G. Mughesh, A. Panda, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1411; b) A. Panda, G. Mughesh, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Organometallics* **1999**, 18, 1986.
- [6] G. Mughesh, A. Panda, H. B. Singh, N. S. Punekar, R. J. Butcher, *Chem. Commun.* **1998**, 2227.
- [7] I. Wagner, W.-W. du Mont, S. Pohl, W. Saak, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2325.
- [8] T. Nogimori, C. H. Emerson, L. E. Braverman, C.-F. Wu, J. Gabino, G. E. Wright, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1692.
- [9] Die glatte Reaktion von **3** mit MMI/NEt_3 legt nahe, dass nicht die unterschiedlichen Reaktivitäten von MMI und den Thiouracilderivaten PTU und MTU gegenüber der Zwischenstufe E-SeI die unterschiedlichen Aktivitäten zur ID-1-Inhibierung bestimmen, sondern die unterschiedlichen Reaktivitäten der entstehenden Selenenylsulfide. Dies hängt offenbar damit zusammen, dass das von MMI abgeleitete Selenenylsulfid über keine zur Bildung von H-Brücken fähige N-H- und/oder N(H)C(=O)-Gruppe verfügt. Untersuchungen zur Reaktivität von MMI und dessen Derivaten gegenüber Se-I-Bindungen und zur Reaktivität der daraus hervorgehenden Selenenylsulfide gegenüber Thiolen sowie Folgerungen für das natürliche System werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [10] Röntgenstrukturanalyse von **6** ($\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OSSeSi}_3$), $M_r = 479.77$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 9.2050(10)$, $b = 9.6540(10)$, $c = 14.0974(14)$ Å, $\alpha = 99.181(3)$, $\beta = 98.911(3)$, $\gamma = 91.627(3)^\circ$, $V = 1220.0(2)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.306$ Mg m⁻³, $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 153$ K; gelbe Prismen, der Kristall ($0.40 \times 0.17 \times 0.07$ mm) wurde in einem Inertöl bei -140°C auf einem Bruker-Smart-1000-CCD-Flächenzähler montiert. Die Intensitäten wurden nach der ω -Methode im 2θ -Bereich $5-60^\circ$ gesammelt. Von insgesamt 20 640 Reflexen waren 7049 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.0486$). Nach Absorptionskorrektur (multiple scan) wurde die Struktur durch Direkte Methoden gelöst. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren gegen F^2 anisotrop verfeinert: $R_1 = 0.0344$, $wR_2 = 0.0794$ ($I > 2\sigma(I)$); $R_1 = 0.0406$, $wR_2 = 0.0822$ (alle Daten). Das NH-Proton wurde frei verfeinert. Die Methylprotonen wurden als starre Gruppen, die anderen Protonen nach dem Reitermodell einbezogen. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-154120“ 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).
- [11] G. Mughesh, A. Panda, H. B. Singh, N. S. Punekar, R. J. Butcher, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839.

Enantiomerentrennung durch Extraktion nach Lipase-katalysierter, Enantiomer-selektiver Fluoracylierung**

Benno Hungerhoff, Helmut Sonnenschein und Fritz Theil*

Die Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung von Alkoholen oder deren Estern durch Veresterung bzw. Hydrolyse ist eine gut etablierte Methode zur Gewinnung enantiomerenreiner oder -angereicherter Synthesebausteine.^[1] Lipasen sind preiswerte Biokatalysatoren, die Reaktionen können mit einer Standardausrüstung durchgeführt werden, und sie sind in vielen Fällen hoch selektiv. Allerdings ist ein entscheidender Nachteil dieser Biotransformation, die das eine Enantiomer als Alkohol und das andere als den entsprechenden Ester liefert, dass die Produkte chromatographisch getrennt werden müssen. Dieser Trennschritt mag im Labormaßstab kein ernsthaftes Problem darstellen; im Großmaßstab der pharmazeutischen Industrie kann der chromatographische Schritt jedoch ein wichtiges Kriterium sein, diese Methode nicht anzuwenden. Bis heute gibt es noch keine generelle Lösung zur Überwindung dieses Nachteils. Allerdings wurden beachtliche Fortschritte auf dem Gebiet der extraktiven Abtrennung homogener Katalysatoren,^[2] Reagentien und Produkte^[3] gemacht, die mit perfluorierten Hilfsgruppen versehen sind. Die Verfahren basieren auf der Verteilung zwischen organischer und fluorierter Phase und erlauben ein verbessertes Recycling des homogenen Katalysators bzw. eine bessere Isolierung der Produkte aus dem Reaktionsgemisch.

Angesichts der Fortschritte bei der Reaktionsführung in fluorigen Lösungsmitteln und der optimierten Aufarbeitungsmethoden mittels fluorierter Phasen^[4] stellt sich folgende Frage: Ist es möglich, einen hochfluorierten Acyldonor bei der Lipase-katalysierten kinetischen Racematspaltung eines Alkohols einzusetzen? Ein solcher Acyldonor sollte im Lipase-katalysierten Acyltransfer selektiv das schneller reagierende Enantiomer mit einem hochfluorierten Acylrest markieren. Das mit dem „Teflon-Schwanz“^[2b] ausgestattete Enantiomer könnte anschließend selektiv durch eine fluorige Phase erkannt werden, sodass eine extraktive Trennung von fluoriertem und nichtfluoriertem Enantiomer durch Verteilung zwischen fluorierter und organischer Phase möglich wäre.

Zur erfolgreichen Umsetzung dieses Prinzips benötigt man einen passenden Acyldonor. Das Reagens sollte von der Lipase akzeptiert werden und mit dieser das reaktive Acyl-Enzym bilden, das anschließend Enantiomer-selektiv mit dem racemischen Alkohol reagiert. Zusätzlich sollte der über-

[*] Dr. F. Theil, Dr. B. Hungerhoff
ASCA GmbH
Richard-Willstätter-Straße 12, 12489 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-6392-4103
E-mail: theil@asca-berlin.de
Dr. H. Sonnenschein
Institut für Nichtklassische Chemie an der Universität Leipzig
Permoserstraße 15, 04303 Leipzig (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (TH 562/3-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.