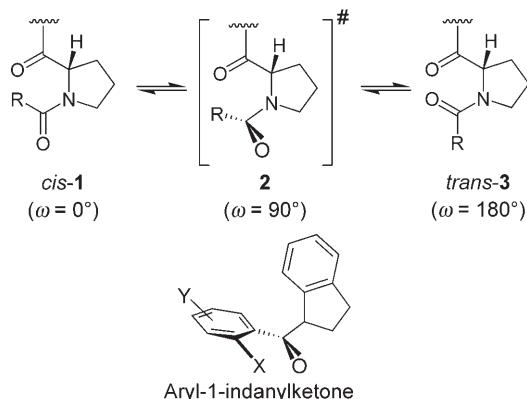


Arylindanylketone: effiziente Inhibitoren der humanen Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerase Pin1^{**}

Sebastian Daum, Frank Erdmann, Gunter Fischer, Boris Féaux de Lacroix, Anahita Hessamian-Alinejad, Sabine Houben, Walter Frank und Manfred Braun*

Die eingeschränkte Drehbarkeit der Amidbindung hat entscheidenden Einfluss auf die Proteinstruktur. Die Rotation um die imidische Peptidbindung N-terminal zur Aminosäure Prolin hat eine Aktivierungsbarriere von 75 bis 100 kJ mol^{-1} für die Umwandlung des *cis*-Konformers **1** in *trans*-**3** (Schema 1). Dabei durchläuft der Torsionswinkel ω die Werte von 0° (*cis*) bis 180° (*trans*). In entfalteten Proteinen überwiegen Polypeptidketten in der *trans*-isomeren Form **3**. Native Proteine weisen jedoch häufig bestimmte Prolylbindungen in der *cis*-Konformation **1** auf.^[1]



Schema 1. *cis-trans*-Isomerisierung von Peptidyl-Prolyl-Bindungen; Aryl-1-indanylketone als Übergangszustandsanaloge des verdrillten Amids **2**.

Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) sind Enzyme, die die *cis-trans*-Umwandlung von Prolylbindungen katalysieren (**1**↔**3**).^[2] Nach ihrer Entdeckung 1984 entwickelten sie sich zu einer bedeutenden Enzymklasse, deren Vertreter wesentlichen Einfluss auf langsame Prozesse der

Proteinfaltung nehmen können.^[3] Mehrere Katalysemechanismen für PPIasen wurden vorgeschlagen, die alle dazu in der Lage sein sollten, die Energie des Übergangszustandes der unkatalysierten Isomerisierung auf experimentell beobachtete Werte der enzymkatalysierten Reaktion abzusenken.^[1,2b]

Unter den drei Familien der humanen PPIasen zeichnet sich das parvulinähnliche Pin1 durch eine besondere Substratspezifität aus, die es ermöglicht, selektiv die *cis-trans*-Isomerisierung von $\text{PO}_3\text{H}_2\text{Ser}(\text{PO}_3\text{H}_2\text{Thr})$ -Pro-Bindungen in Oligopeptiden und Proteinen zu beschleunigen.^[4] Daraus resultieren die Wechselwirkungen mit zahlreichen Phosphoproteinen an Schlüsselstellen des eukaryotischen Zellzyklus wie Cyclin D1, p53 oder β -Catenin und deren funktionelle Regulation durch Pin1.^[5] In mehreren menschlichen Krebszelllinien führt die Depletion von Pin1 zur Blockade des Zellzyklus. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass das Enzym in vielen Tumorzelllinien überexprimiert ist.^[6] Auch bei der Alzheimer-Krankheit spielt Pin1 offenbar eine Rolle.^[7] Bisher wurden nur wenige Verbindungen beschrieben, die als Inhibitoren von Pin1 wirken. Dazu zählt das natürlich vorkommende Naphthochinon Juglon, das das Enzym durch partielle Entfaltung des aktiven Zentrums infolge einer Michael-Addition einer Thiolgruppe des Pin1 irreversibel inaktiviert.^[8] Auch mehrere polycyclische aromatische Verbindungen^[9] sowie Mimetika natürlicher Peptide^[10] sind gegenüber Pin1 inhibitorisch wirksam.

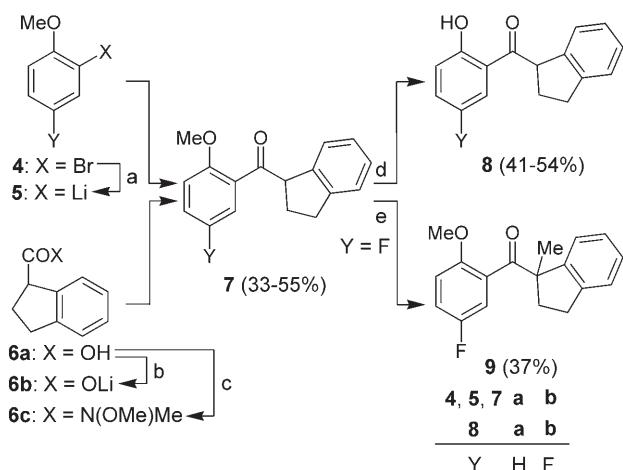
Auf der Suche nach effizienten reversiblen Inhibitoren für hPin1 gingen wir von der Idee aus, dass das Übergangszustandsmodell des „verdrillten Amids“ **2** zusammen mit der damit verbundenen Änderung der Hybridisierung am Ringstickstoffatom sehr gut durch Aryl-1-indanylketone nachgeahmt werden kann, da auch hier eine verdrillte Konformation der Bindung zwischen einer Carbonylgruppe und einem Fünfring zu erwarten ist. Diese Ähnlichkeit zum „verdrillten Amid“ **2** wird in Schema 1 verdeutlicht.

Trotz ihrer verhältnismäßig einfachen Struktur wurden bisher nur wenige Verbindungen mit einer Aryl-1-indanylketon-Einheit synthetisiert.^[11] Die meisten davon dienten als Zwischenprodukte für Fredericamycin A,^[11c-g] und nur in wenigen Fällen wurden nichtracemische Produkte synthetisiert.^[11d] Daher mussten allgemeine Syntheserouten für Arylindanylketone erschlossen werden, die eine Gewinnung speziell substituierter Produkte ermöglichen. Wie aus Schema 2 hervorgeht, wurden Monoarylindanylketone **7a,b** durch die Umsetzung der einfach deprotonierten Indancarbonsäure **6a**^[12] mit den lithiierten Arenen **5a,b** erhalten, die durch Brom-Lithium-Austausch aus den Arylbromiden **4a,b** erzeugt wurden. Anstelle des Lithiumsalzes **6b** reagierte auch das Weinreb-Amid^[13] **6c** mit Aryllithiumverbindungen **5** unter Bildung der Ketone **7**, eine Variante, die allgemein zu höheren Ausbeuten führte. Die Abspaltung der Methylethergruppen in den Verbindungen **7a,b** erfolgte durch Behandlung mit Aluminiumchlorid^[14] und führte zu den Phenolen **8a,b**. Zur Einführung eines Methylsubstituenten in die α -Carbonylposition wurde das aus **7b** erzeugte Enolat mit Iodmethan zum racemischen Produkt **9** umgesetzt.

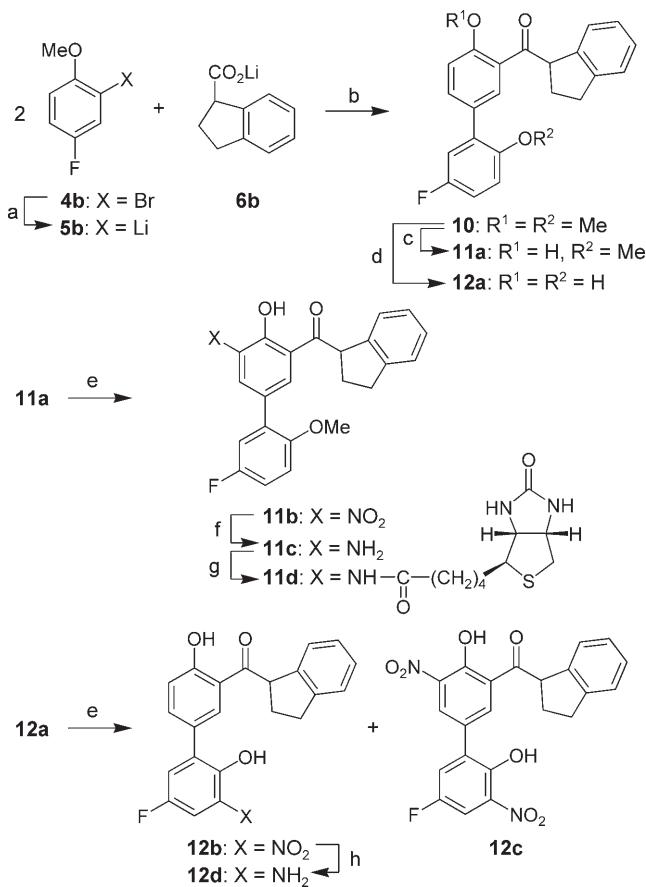
Eine neuartige Dominoreaktion führte zum Biarylketon **10**, wie aus Schema 3 hervorgeht. Ließ man zwei Äquivalente

[*] Dipl.-Chem. B. Féaux de Lacroix, Dr. A. Hessamian-Alinejad, S. Houben, Prof. Dr. W. Frank, Prof. Dr. M. Braun
Wissenschaftliche Einrichtung Chemie
Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-811-5079
E-Mail: braunm@uni-duesseldorf.de
M.Sc. S. Daum, Dr. F. Erdmann, Prof. Dr. G. Fischer
Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung
Weinbergweg 22, 06120 Halle (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br 604/14-1,2) unterstützt.



Schema 2. Synthese der Monoarylindanylketone **7–9**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C ; b) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C bis -10°C ; c) 1. SOCl_2 , Rückfluss; 2. $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$, Pyridin, 0°C bis RT; d) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C ; e) 1. LiNPr_2 , THF, -78°C bis 0°C , 2. MeI , -20°C bis RT.



Schema 3. Dominoreaktion zwischen dem lithiierten Aren **5b** und dem Carboxylat **6b**; Synthese der von **10** abgeleiteten Ketone **11** und **12**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C ; b) -78°C bis Rückfluss, 27%; c) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C bis RT, 59%; d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 71%; e) HNO_3 , HOAc , 10°C , 79%; f) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, THF , 73%; g) Biotinylchlorid, Pyridin, 8%; h) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, EtOH , 95%.

der aus dem Arylbromid **4b** durch Brom-Lithium-Austausch erzeugten Aryllithiumverbindung **5b** mit dem Lithiumsalz **6b** der Indancarbonsäure reagieren, so wurde das Biarylindanylketon **10** als einziges Produkt neben protoniertem **5b** (H statt Li) und Carbonsäure **6a** erhalten. Offenbar war dabei nicht nur eine Addition an das Carboxylat **6b** erfolgt, sondern darüber hinaus eine Substitution des Fluoratoms durch das zweite Äquivalent des Aryllithiumreagens **5b**, das als Nucleophil fungierte. Ob dieser Schritt einem Additions-Eliminierungs- oder einem Arin-Mechanismus folgt, bleibt offen. In jedem Fall ist die vollständige Kontrolle der Regiochemie bemerkenswert. Die Dominoreaktion unterbleibt, wenn anstelle des Carboxylats **6b** das Amid **6c** mit zwei Äquivalenten **5b** umgesetzt wird.

Einen eindeutigen Strukturbeweis des Ketons **10**, das als einziges Isomer gebildet wird, liefert die Kristallstrukturanalyse des Phenolketons **11a**,^[15] dem Produkt einer selektiven Entmethylierung des Methoxysubstituenten in der *ortho*-Position zur Carbonylgruppe. Die Struktur ist in Abbildung 1

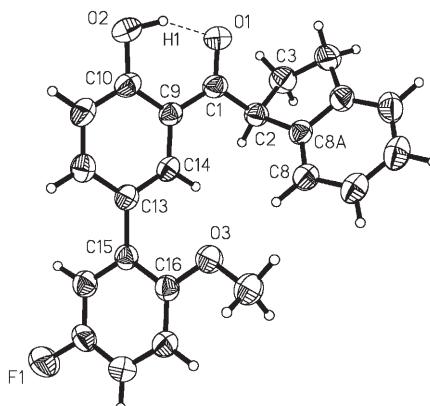


Abbildung 1. Molekülstruktur des Ketons **11a**. Thermische Ellipsoide sind mit 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit gezeichnet, die Radien der Wasserstoffatome wurden willkürlich gewählt, und die meisten Wasserstoffatomebezeichnungen wurden aus Gründen der Übersicht nicht abgebildet. Ausgewählte Abstände [\AA] und Winkel [$^\circ$]: C1-O1 1.2443(15), C10-O2 1.3570(15), O2-H1 0.996(18), H1···O1 1.639(18), O1···O2 2.5570(15), O2-H1···O1 151.2(15); C3-C2-C8A 101.55(12), O1-C1-C9-C10 5.01(18), O1-C1-C2-C8A 92.15(15), O1-C1-C2-C3 -20.98(19), C2-C1-C9-C10 -174.96(12), C14-C13-C15-C16 57.77(17).

wiedergegeben. Wenngleich die Ausbeute der Dominoreaktion mit 25–30% nur mäßig ist, so eröffnet sie doch einen einfachen Weg zum Keton **10**, das seinerseits als Ausgangsmaterial für weitere Derivate dient. So erfolgte die *ortho*-Nitrierung des Phenols **11a** regioselektiv und führte zum Produkt **11b** als einzigem Isomer. Anschließende katalytische Hydrierung lieferte das Arylamin **11c**, das mit dem Säurechlorid des Biotins zum Amid **11d** gekuppelt wurde. Eine vollständige Entmethylierung des Biarylindanylketons **10** mithilfe von Bortribromid^[14] führte zur Bildung des Bisphenolketons **12a**. Durch Behandlung mit Salpetersäure in Essigsäure wurde daraus eine Mischung der Nitroverbindungen **12b** und **12c** erhalten. Nach Trennung wurde die Mono-nitroverbindung **12b** zum aromatischen Amin **12d** reduziert.

Während alle hier beschriebenen Arylindanylketone als racemische Gemische erhalten wurden, sollte das α -methyl-substituierte Keton **9** darüber hinaus in enantiomerenreiner Form hergestellt werden. Dazu dienten die enantiomeren (*R*)- und (*S*)-1-Methyl-1-indancarbonsäuren^[16,17] als Ausgangsverbindungen. Die Umsetzung der entsprechenden Weinreb-Amide mit **5b** führte zur Bildung von (*R*)- und (*S*)-**9** in 45 bzw. 48 % Ausbeute.

Die Inhibition von hPin1 durch die hier synthetisierten Arylindanylketone wurde in einem proteasefreien PPIase-Assay mit Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA als Substrat bestimmt.^[18] Die Verbindungen zeigen eine deutliche Inhibition des humanen Pin1. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, weisen die

Tabelle 1: Inhibierungskonstanten der Arylindanylketone **7–9, 11** und **12**.

Nr.	Keton	K_i [μM]	Nr.	Keton	K_i [μM]
1	7a	6.2 ± 0.4	9	11d	1.4 ± 0.9
2	7b	8.7 ± 0.2	10	12a	3.1 ± 0.6
3	8a	5.1 ± 0.8	11	12b	0.5 ± 0.1
4	8b	15.0 ± 3.0	12	12c	0.2 ± 0.1
5	9	19.0 ± 4.9	13	12d	0.4 ± 0.1
6	11a	1.7 ± 0.2	14	(<i>R</i>)- 9	5.6 ± 0.9
7	11b	1.1 ± 0.2	15	(<i>S</i>)- 9	51.0 ± 9.0
8	11c	4.9 ± 0.7			

meisten Arylindanylketone (Nr. 1–10) K_i -Werte im mikromolaren Bereich auf. Die wasserstoffverbrückte Hydroxygruppe in der Nachbarschaft zur Carbonylgruppe ist nicht entscheidend für die Pin1-Inhibition; allerdings sind die Phenolderivate wirksamer als die Phenolether. Eine signifikante Verbesserung der Pin1-Inhibition kommt durch Einführung von Nitrogruppen zustande. So zeigen mono- und dinitrosubstituierte Ketone **12b** und **12c** (Nr. 11 und 12) eine starke Inhibition mit K_i -Werten im submikromolaren Bereich. Bemerkenswerterweise hat der Ersatz einer Nitrogruppe in **12b** durch einen Aminosubstituenten in **12d** keinen wesentlichen Einfluss auf die Pin1-Inhibition (Nr. 13).

Mithilfe des Ketons **11d** mit einer Biotinseitenkette war es möglich, die Reversibilität der Pin1-Inhibition zu beweisen. Bei diesem Experiment wurde der Aktivitätsassay bei einer konstanten Konzentration des Ketons **11d** durchgeführt, wobei eine 80-prozentige Inhibition der PPIase-Aktivität von Pin1 erreicht wurde. Die Zugabe von steigenden Konzentrationen an Streptavidin, einem sehr stark konkurrierenden Binder für **11d**, führte zu einer vollständigen Wiederherstellung der Pin1-Aktivität. Dagegen hatte die Zugabe von Streptavidin, das zuvor mit freiem Biotin gesättigt worden war, keinen Effekt (Abbildung 2). Dies zeigt, dass der Inhibitor nicht kovalent an Pin1 gebunden wird und dass die konzentrationsabhängige Bildung von inaktivem Enzym nicht von einer irreversiblen Denaturierung oder Aggregation von Pin1 herrührt.^[10c]

Erwartungsgemäß inhibieren die beiden Enantiomere des Ketons **9** Pin1 unterschiedlich stark, wobei sich die beiden K_i -Werte um eine Größenordnung unterscheiden (Nr. 14 und 15). Dieses Verhalten ist in Einklang mit einer Zuordnung der Arylindanylketone zu Übergangszustandsanalogen, da die

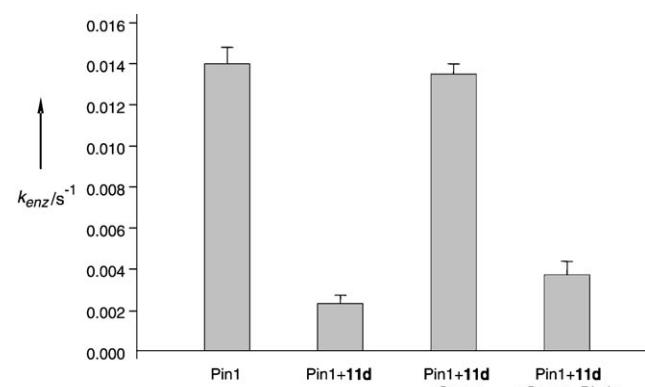


Abbildung 2: Reversibilität der Pin1-**11d**-Komplexbildung; PPIase-Aktivität von 5 nm Pin1 in Ab- und Anwesenheit von 5 μM **11d**, 10 μM Streptavidin, 30 μM Biotin.

komplette Besetzung der Bindestellen im Übergangszustand des aktiven Zentrums eine stereoselektive Komponente haben muss. Diese Hypothese wird auch durch die Kristallstruktur des Ketons **11a** gestützt, die in Abbildung 1 wiedergegeben ist. Der Torsionswinkel zwischen der Arenecarbonyl- und der Indanyl-Einheit (O1-C1-C2-C8A) von 92° ist in Einklang mit dem Strukturmerkmal des „verdrillten Amids“ **2**. Darüber hinaus zeigen Homologe der Arylindanylketone, die einen Vier- oder Sechsring anstelle des Fünfrings enthalten, keine signifikante Pin1-Inhibition, eine Beobachtung, die ebenfalls die Hypothese des „verdrillten Amids“ stützt (Daten nicht in Tabelle 1 aufgenommen).

Als Nächstes interessierte uns, ob durch Applikation ausgewählter Verbindungen aus Tabelle 1 Effekte in Zellen zu sehen sind, wie sie in genetischen Experimenten zur Pin1-Depletion beobachtet wurden. Dazu wurde ein Luciferase-Reportergenassay mit einem p53-sensitiven Promotorelement in MCF-7-Zellen (Brustkrebszelllinie) ausgeführt. In Zellen interagiert die phosphorylierte Form des Tumorsuppressorproteins p53 nach massiver DNA-Schädigung durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung mit endogenem Pin1. In diesem Signalweg induziert Pin1 Konformationsänderungen, die zu erhöhter Transaktivierungsaktivität und proteolytischer Stabilität von p53 führen.^[19]

Wie Abbildung 3 zeigt, sind (*S*)-**9**, (*R*)-**9**, und *rac*-**9** in der Lage, die stimulierte Aktivität des p53-Reportergens in Etoposid-behandelten MCF-7-Zellen konzentrationsabhängig und entsprechend ihres inhibitorischen Potentials zu hemmen. Dies ist in Einklang mit der Beobachtung, dass die Cotransfektion von Pin1-negativen Mausembryo-Fibroblasten mit einem Expressionskonstrukt für eine enzymatisch inaktive Pin1-Variante nicht in der Lage war, die Stabilität und Transaktivierungsaktivität von p53 zu erhöhen.^[19c]

In einem weiteren Experiment untersuchten wir den Effekt von (*S*)-**9**, (*R*)-**9** und *rac*-**9** auf den onkogenen Transkriptionsaktivator β -Catenin. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Pin1 den Turnover von β -Catenin in Tumorzellen reguliert. Dabei korreliert die Menge an β -Catenin direkt mit der PPIase-Aktivität von Pin1, was durch die Einbeziehung verschiedener punktmutierter Pin1-Varianten in die

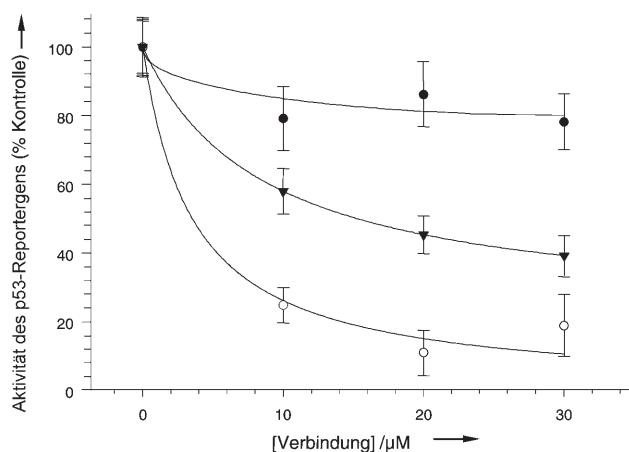


Abbildung 3. Einfluss von (R)-9 (○), (S)-9 (●) und rac-9 (▼) auf die Aktivität des p53-Reportergens in Etoposid-behandelten MCF-7-Zellen. Die Werte sind das Mittel aus drei unabhängigen Messungen (\pm Standardabweichung).

Untersuchungen gezeigt werden konnte.^[20] SH-SY5Y-Tumorzellen wurden mit den Arylindanylketonen inkubiert, und die Menge an intrazellulärem β -Catenin wurde durch Western-Blot mit einem Antikörper gegen β -Catenin und anschließende densitometrische Auswertung bestimmt (Abbildung 4). Die Zugabe von (R)-9 und rac-9 führt zur Vergrößerung des β -Catenin-Gehalts der Zellen, während (S)-9 einen geringen Einfluss hat.

Zusammenfassend wurde hier gezeigt, dass Aryl-1-indanylketone eine neue Klasse von effizienten, zellgängigen und reversiblen Inhibitoren des humanen Pin1 sind. Sie weisen nicht nur Inhibierungskonstanten im submikromolaren Bereich auf, sondern zeigen auch die aus molekularbiologischen Experimenten zur Pin1-Depletion erwartete biologische Aktivität und scheinen vielversprechende Leitstrukturen für die Entwicklung von Krebstherapeutika zu sein.

logischen Experimenten zur Pin1-Depletion erwartete biologische Aktivität und scheinen vielversprechende Leitstrukturen für die Entwicklung von Krebstherapeutika zu sein.

Eingegangen am 20. April 2006,
veränderte Fassung am 22. Juni 2006
Online veröffentlicht am 18. Oktober 2006

Stichwörter: Biologische Aktivität · Chiralität · Enzyme · Ketone · Tumorthterapeutika

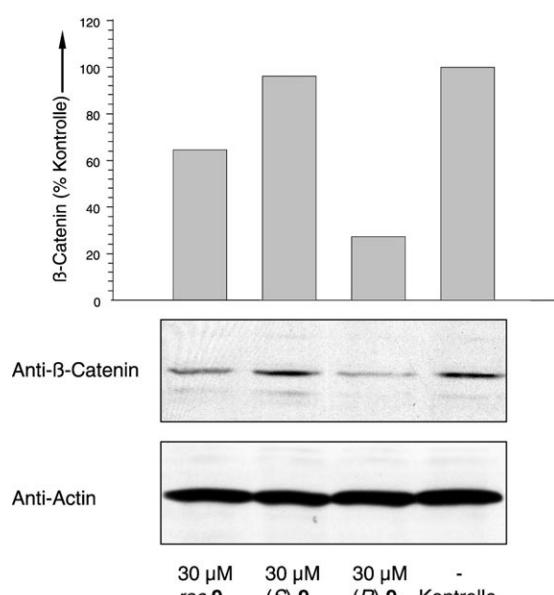


Abbildung 4. (S)-9, (R)-9 und rac-9 verringern durch Inhibition von Pin1 die Menge an intrazellulärem β -Catenin in SH-SY5Y-Zellen.

- [1] Übersichtsartikel: J. Fanghänel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 490.
- [2] Übersichtsartikel: a) G. Fischer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415; b) G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 119.
- [3] G. Fischer, H. Bang, C. Mech, *Biomed. Biophys. Acta* **1984**, *43*, 1101.
- [4] a) M. B. Yaffe, M. Schutkowski, M. Shen, X. Z. Zhou, P. T. Stukenberg, J.-U. Rahfeld, J. Xu, J. Kuang, M. W. Kirschner, G. Fischer, L. C. Cantley, K. P. Lu, *Science* **1997**, *278*, 1957; b) R. Ranganathan, K. P. Lu, T. Hunter, J. P. Noel, *Cell* **1997**, *89*, 875; c) J. D. Joseph, E. S. Yeh, K. I. Swenson, A. R. Means, E. Winkler, *Prog. Cell Cycle Res.* **2003**, *5*, 477.
- [5] A. Ryo, Y.-C. Liou, K. P. Lu, G. Wulf, *J. Cell Sci.* **2003**, *116*, 773.
- [6] G. M. Wulf, A. Ryo, G. G. Wulf, S. W. Lee, T. Niu, V. Petkova, K. P. Lu, *Embo J.* **2001**, *20*, 3459.
- [7] a) Y.-C. Liou, A. Sun, A. Ryo, X. Z. Zhou, Z.-X. Yu, H.-K. Huang, T. Uchida, R. Bronson, G. Bing, X. Li, T. Hunter, K. P. Lu, *Nature* **2003**, *424*, 556; b) P. J. Lu, G. Wulf, X. Z. Zhou, P. Davies, K. P. Lu, *Nature* **1999**, *399*, 784.
- [8] L. Henning, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K. P. Rücknagel, S. Grabley, G. Küllertz, G. Fischer, *Biochemistry* **1998**, *37*, 5953.
- [9] T. Uchida, M. Takamiya, M. Takahashi, H. Miyashita, H. Ikeda, T. Terada, Y. Matsuo, M. Shirouzu, S. Yokoyama, F. Fujimori, T. Hunter, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 15.
- [10] a) H. C. Wang, K. Kim, R. Bakhtiar, J. P. Germanas, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2593; b) Y. Zhang, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 359; c) E. Bayer, M. Thutewohl, C. Christner, T. Tradler, F. Osterkamp, H. Waldmann, P. Bayer, *Chem. Commun.* **2005**, 516; d) D. Wildemann, F. Erdmann, B. Hernandez Alvarez, G. Stoller, X. Z. Zhou, J. Fanghänel, M. Schutkowski, K. P. Lu, G. Fischer, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2147.
- [11] a) J. K. Stille, R. A. Newsom, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1375; b) J. F. Bennett, J. A. Skorcz, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3836; c) D. L. J. Clive, A. G. Angoh, S. M. Bennett, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1339; d) W. Trypke, A. Steigel, M. Braun, *Synlett* **1992**, 827; e) D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y.-J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11275; f) D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1919; D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2115; g) P. A. Evans, T. A. Brandt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1367; h) H. Sakurai, Y. Imamoto, T. Hirao, *Chem. Lett.* **2002**, *44*; i) B. Hauer, J. F. Bickley, J. Massue, P. C. A. Pena, S. M. Roberts, J. Skidmore, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 546.
- [12] M. Tiffeneau, A. Orékhoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1920**, *27*, 789; L. Fišnerová, B. Kakáč, O. Němeček, A. Šimek, Z. J. Vejdělek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 4082.
- [13] Übersichtsartikel über die Anwendung von Weinreb-Amiden in der Synthese: M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.*

1997, 339, 517; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340.

- [14] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**, zit. Lit.
- [15] $C_{23}H_{19}FO_3$, $M_r = 362.38$, monokline Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 13.3598(10)$, $b = 7.1470(4)$, $c = 18.9363(17)$ Å, $\beta = 97.202(10)$ °, $V = 1793.8(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho = 1.342$ g cm⁻³, $\mu = 0.095$ mm⁻¹, $T = 291$ K, Kristallabmessungen: $0.25 \times 0.3 \times 0.3$ mm, STOE-IPDS, Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), $\theta_{\max} = 25.65$ °, 13715 gemessene, 3372 unabhängige, und 1924 beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, LP-Korrektur, Direkte Methoden und ΔF -Synthese, Minimierung von $\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$, 320 verfeinerte Parameter, $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$, $R_1[F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)] = 0.029$, $wR_2 = 0.059$ (alle Daten), $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0215 P)^2]$, wobei $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, $S = 1.028$, $\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min} = 0.122$ und -0.106 e Å⁻³. CCDC-604159 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [16] M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 514.
- [17] Obwohl kürzlich ein Weg zu 1-Methyl-1-arylindancarbonsäure unter enantioselektiver Katalyse beschrieben wurde (Lit. [16]), war es vorteilhafter, sie einfach aus den entsprechenden Estern des (R)- und (S)-1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiols herzustellen; vgl.: H. Sacha, D. Waldmüller, M. Braun, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1959.
- [18] B. Janowski, S. Wöllner, M. Schutkowski, G. Fischer, *Anal. Biochem.* **1997**, 252, 299.
- [19] a) P. Zacchi, M. Gostissa, T. Uchida, C. Salvagno, F. Avolio, S. Volinia, Z. Ronai, G. Blandino, C. Schneider, G. Del Sal, *Nature* **2002**, 419, 853; b) H. Zheng, H. You, X. Z. Zhou, S. A. Murray, T. Uchida, G. Wulf, L. Gu, X. Tang, K. P. Lu, Z.-X. J. Xiao, *Nature* **2002**, 419, 849; c) G. M. Wulf, Y.-C. Liou, A. Ryo, S. W. Lee, K. P. Lu, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 47976.
- [20] A. Ryo, M. Nakamura, G. Wulf, Y.-C. Liou, K. P. Lu, *Nat. Cell Biol.* **2001**, 3, 793.