

Als etwa im Jahre 1883 der junge englische Gastwissenschaftler William Henry Perkin im Labor des späteren Nobelpreisträgers Adolf von Baeyer in München einem anderen großen Chemiker jener Zeit, Viktor Meyer, von seinem Vorhaben berichtete, Verbindungen mit dreigliedrigen Kohlenstoffringen synthetisieren zu wollen, riet dieser ältere Herr ihm nachdrücklich davon ab. Er argumentierte, ein dreigliedriger Kohlenstoffring könne gar nicht existieren. Als vermeintlichen Beweis dafür führte er ein von ihm selbst

junge strebsame Perkin ließ sich nicht beirren und bewies der damaligen wissenschaftlichen Welt mit seiner Publikation im Jahre 1884, dass man Cyclopropan-Derivate, eben jene Verbindungen mit dreigliedrigen Kohlenstoffringen, sogar außerordentlich einfach synthetisieren konnte. Allerdings stellte Perkin damals ebenfalls fest, dass diese Cyclopropan-Derivate wesentlich leichter Ringöffnungsreaktionen eingehen als Verbindungen mit fünf- und sechsgliedrigen Kohlenstoffringen. Diese Beobachtungen veranlassten

zung eintritt. Die Beschäftigung mit derartigen Synthesen und den Eigenschaften der erhaltenen Produkte bedeutet demnach immer noch ein Ausloten der Grenzen der Bindungsfähigkeiten des Kohlenstoffatoms.

Nur sieben Jahre nach der ersten Synthese eines Cyclopropan-Derivates isolierte Otto Wallach, Ordinarius für Chemie in Göttingen von 1889 bis 1915 und ebenfalls Nobelpreisträger (1910), aus Thujaöl das von ihm so benannte Thujon, dem Lev Alexandrovich Tschugajew in Moskau 1900 die Struktur eines Cyclopropan-Derivates zuordnete. Spätestens seit 1924 weiß man durch Arbeiten von Hermann Staudinger und Leopold Ruzicka in Zürich – die aus den von alters her als Insektizid verwendeten getrockneten Chrysanthemenblüten, dem Pyrethrum, die (+)-Chrysanthemum-säure isolierten – dass Cyclopropan-Derivate ausgeprägte biologische Wirkungen haben können.

Heute ist der dreigliedrige Kohlenstoffring aus Naturstoffen und nicht-natürlichen Pharma- und Pflanzen-Wirkstoffen aus der Pharma- und Pflanzenschutzforschung nicht mehr wegzudenken – der Cyclopropanring ist geradezu allgegenwärtig, denn die 1-Aminocyclopropan-carbonsäure (ACC) kommt als natürlicher Vorläufer des wichtigen Pflanzenhormons Ethylen auf der ganzen Welt in jeder grünen Pflanze vor (Abbildung 2). Derivate dieser Aminosäure sind ebenfalls Naturstoffe, viele davon hemmen die Wirkung des Ethylen freisetzenden Enzyms, was dann zu Krankheiten der Pflanze führt. Eine ganze Reihe von Cyclopropan-Derivaten sind Inhibitoren von verschiedenen Enzymen, so zum Beispiel das Coprin, welches die Acetaldehyd-Dehydrogenase und damit den Abbau von Alkohol in der Leber inhibiert (Abbildung 2). Die Natur produziert so ungewöhnliche Verbindungen wie die mit vier oder gar fünf aneinander gereihten Cy-

Der Herr der kleinen Ringe

Drei Kohlenstoffatome und ihre Verknüpfungen

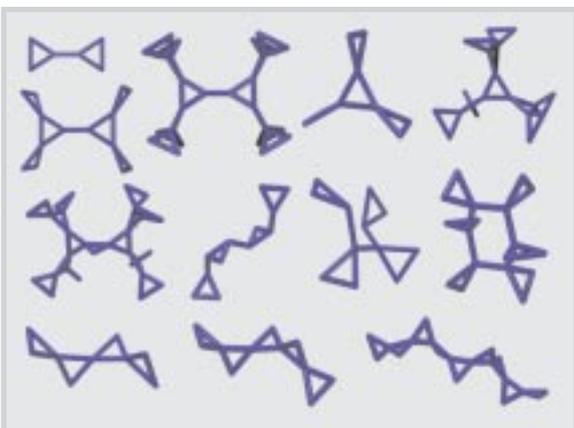
Armin de Meijere, Sergei I. Kozhushkov

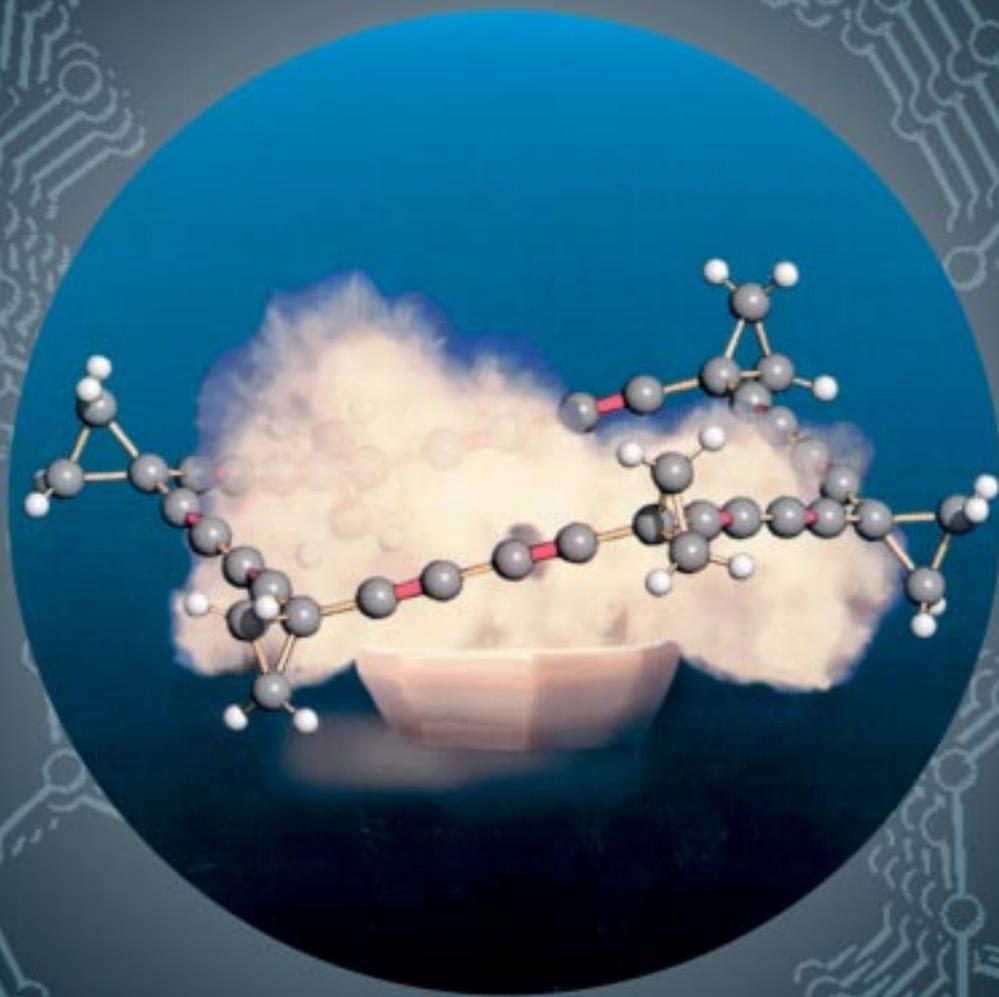
und seinen Mitarbeitern durchgeführtes Experiment an, welches das gleiche Ziel gehabt hatte, aber misslungen war. Sein Hauptbeleg war jedoch der Umstand, dass man zum damaligen Zeitpunkt zwar Stoffe mit fünf- und sechsgliedrigen Ringen in größerer Zahl aus natürlichen Materialien isoliert hatte, aber noch nie einen mit einem Ring aus vier oder gar nur drei Kohlenstoffatomen. Doch der

Adolf von Baeyer, in einer Publikation über eine ganz andere Stoffklasse im Jahre 1885 seine Gedanken zu dieser erhöhten Reaktivität der Cyclopropan-Derivate bekannt zu machen. Diese Interpretation auf der Basis einer damals noch rudimentären Bindungstheorie traf genau den Kern der Sache, und sie wird auch heute noch als »Baeyer-Ringspannung« zur Erklärung der Reaktivität von Drei- und Vierringen herangezogen.

Der Fortschritt der Synthesekunst in mehr als hundert Jahren hat es uns in den letzten 15 Jahren ermöglicht, Verbindungen mit einer Vielzahl aggregierter Cyclopropanringe zu synthetisieren. Trotz der in solchen Verbindungen (Abbildung 1) geballten Ringspannung sind die meisten von ihnen unter normalen Bedingungen völlig stabil, ja in vielen Fällen muss man diese Kohlenwasserstoffe auf Temperaturen oberhalb 250 Grad Celsius erhitzen, bevor Zerset-

Abbildung 1: Kohlenwasserstoffgerüste, die nur aus dreigliedrigen Ringen bestehen, zumeist aus dem Labor im Göttinger Institut für Organische und Biomolekulare Chemie





Die Explosion
eines »schönen«
Kohlenwasserstoffs

Abbildungen:
Armin de Meijere,
Sergei I. Kozhushkov

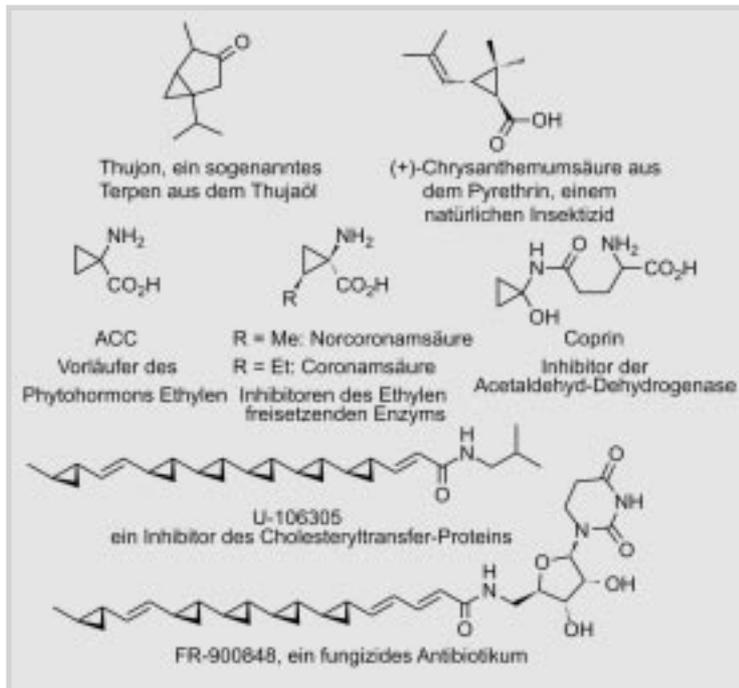


Abbildung 2: Dreiringhaltige Naturstoffe und ihre biologische Wirkung

clopropanringen, die ebenso interessante biologische Wirkungen aufweisen.

Illudin S (Abbildung 3) ist ein starkes Zellgift aus einem Ständerpilz, und es wirkt daher tödlich. Doch diente Illudin S vorteilhaft als Leitstruktur bei der Suche nach selektiv cytotoxisch wirkenden Substanzen, die als potenzielle Krebs-Chemotherapeutika in Betracht kommen. Immerhin hat es ein Abkömmling dieser Substanzklasse in der Krebsforschung mit-

terweile bis in die klinische Testphase II gebracht.

Hormaomycin ist ein Botenstoff aus einem Streptomyeten-Stamm, welcher hier an der Universität Göttingen in der Arbeitsgruppe von Axel Zeeck erstmals identifiziert wurde (Abbildung 3). Er fällt auf durch die ungewöhnliche Aminosäure Nitrocyclopropylalanin mit einem nitrosubstituierten Cyclopropanring, wie man sie vorher niemals in der Natur gefunden hatte. Da diese Struktur-

einheit uns als Cyclopropan-Synthesechemiker reizte, haben wir die Totalsynthese des Hormaomycins und einer ganzen Reihe nicht-natürlicher Analoga davon nicht nur in Angriff genommen, sondern vor kurzem tatsächlich realisiert. In einer Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Axel Zeeck am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen und von Christian Griesinger am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie wurde zudem die Struktur dieses Peptidlactons und einiger Analoga im gelösten Zustand aufgeklärt. Dies brachte wichtige Informationen über die Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Wirkung, beispielsweise die antibiotische auf das Bakterium *Arthrobacter oxydans*. Allerdings ist wohl die interessanteste die kürzlich aufgefundene Wirkung gegen Plasmodien, die Erreger der Malaria. Deshalb ist es besonders günstig, dass man über so genannte Vorläufer-induzierte Biosynthesen und auch nach der von uns entwickelten Methode für die Totalsynthese eine breite Palette von analog gebauten Peptidlactonen beziehungsweise Cyclopeptiden aufbauen und dabei die Antimalaria-Wirkung optimieren kann.

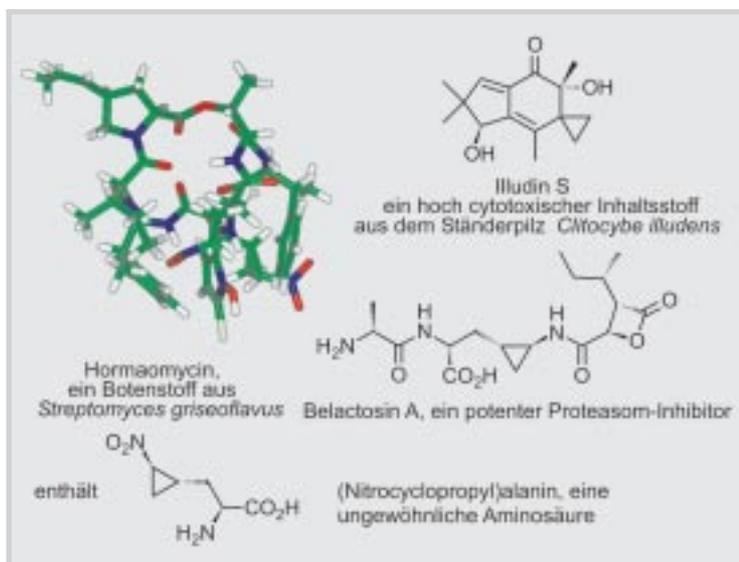
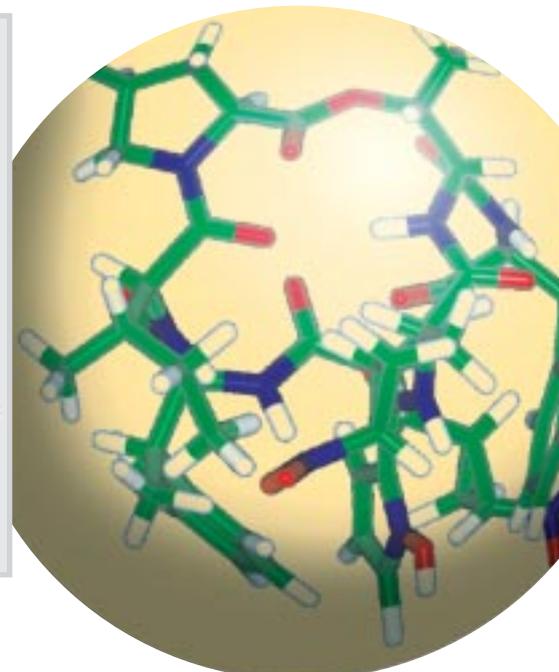


Abbildung 3: Hochwirksame Naturstoffe mit Kohlenstoff-Dreiringen



Im Belactosin A (Abbildung 3) kommt eine Aminosäure vor, die mit ihrer an einen Cyclopropanring gebundenen Aminogruppe dem Nitrocyclopropylalanin im Hormaomycin strukturell nahe verwandt ist. Die Totalsynthese des Dipeptids Belactosin A mit einem Dreiring und auch einem sauerstoffhaltigen Vierring stellte uns deshalb vor eine weitere Herausforderung, und wir haben sie bestanden. Als hochwirksame Proteasom-Inhibitoren bieten Belactosin A und seine Analoga neue Leitstrukturen für Wirkstoffe zur Behandlung von Krebs, Entzündungsprozessen und Autoimmunerkrankungen.

Dabei ist im Falle der Belactosine der dreigliedrige Ring nicht einmal essentiell für die biologische Wirkung, denn Analoga ohne den Dreiring zeigen mindestens für bestimmte Indikationen sogar eine höhere Wirkung. Maßgeblich für die bestmögliche Wirksamkeit ist aber der jeweils mit einem Stickstoffatom substituierte Cyclopropanring im Breitband-Antibiotikum Ciprofloxacin (Handelsname CIPROBAY®) und in dem neueren Moxifloxacin (Handelsname AVALOX®).

Da biologisch wirksame Stoffe häufig ein, zwei oder noch mehr Stickstoffatome enthalten, sind bicyclische Diamine und Aminosäuren mit Cyclopropylamin-Teilstruktur wie die in Abbildung 4 für die forschende Pharmaindustrie interessant als Trägergerüste für so genannte pharmakophore Gruppen, die biologische Wirkung versprechen. Als Analogon der in natürlichen Proteinen vorkommenden essentiellen Aminosäure Prolin ist das 3,4-(Aminomethano)prolin, welches wie die bicyclischen Diamine in Abbildung 4 kürzlich von uns zugänglich gemacht wurde, geeignet zum Aufbau nicht-natürlicher Peptid-Analoga mit besonderen strukturellen und damit möglicherweise auch biologischen Eigenschaften.

Überhaupt sind nicht-natürliche Cyclopropan-Analoga natürlicher Verbindungen mit geeigneten funktionellen Gruppen und Stickstoffatomen im oder am Gerüst häufig nicht nur für die Grundlagenforschung interessant. Für den Aufbau potenziell nützlich

herstellen. Darunter sind solche wie die mit den Nummern eins bis fünf bezeichneten, die biologische Aktivitäten aufweisen oder zumindest bei geeigneter Modifikation versprechen.

Bicyclopropyliden ist darüber hinaus auch das wichtigste Aus-

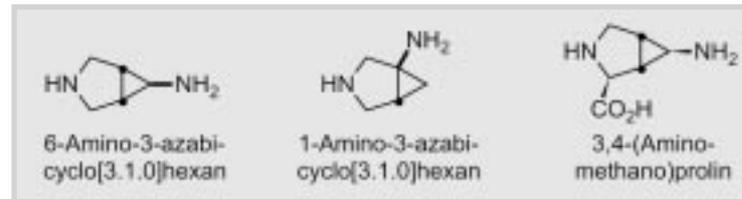


Abbildung 4: Synthetisierte bicyclische Diamine mit Cyclopropylamin-Teilstruktur von de Meijere und anderen

cher Verbindungen ist der unscheinbare Kohlenwasserstoff »Bicyclopropyliden« mit seinen zwei durch eine Doppelbindung verknüpften Cyclopropanringen ein besonders vielseitiger Baustein (Abbildung 5), mit dem wir uns an der Universität Göttingen auch intensiv beschäftigt haben. In jeweils wenigen Syntheseschritten oder gar in einer einzigen so genannten Kaskadenreaktion kann man daraus die gesamte Palette von Verbindungen (Abbildung 5) – und noch viele mehr –

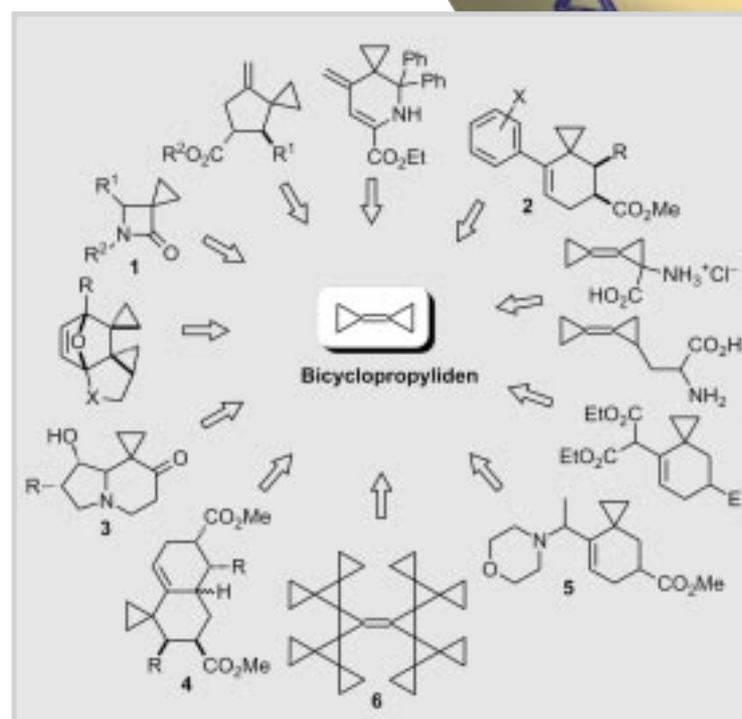
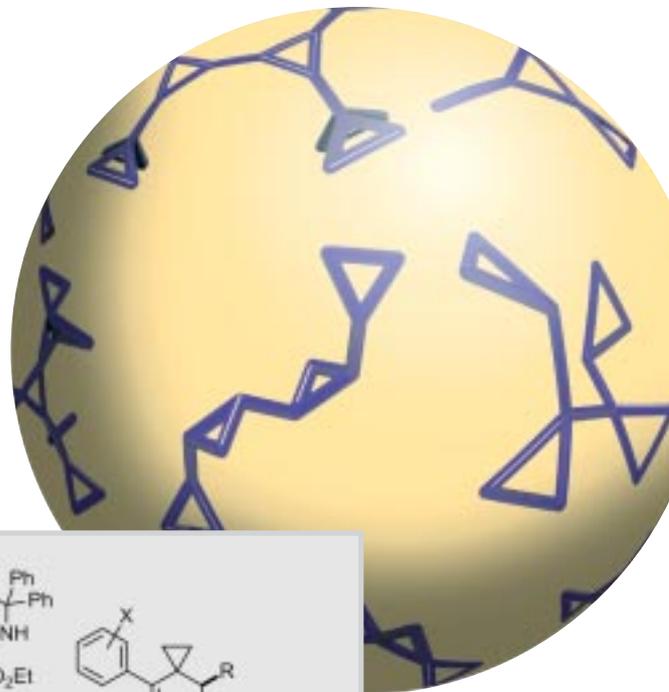


Abbildung 5: Anwendung von Bicyclopropyliden zum Aufbau der unterschiedlichsten Kohlenstoffgerüste und deren funktioneller Derivate

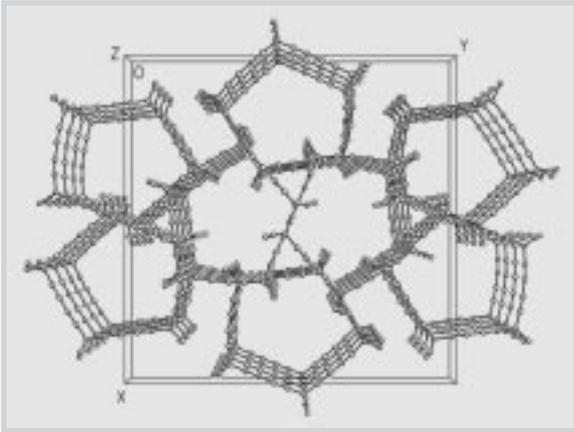


Abbildung 6:
Über Diacetyleneinheiten expandierte so genannte Rotane – cyclische Kohlenwasserstoffe mit 1,1-verknüpften Cyclopropanringen an allen Ecken

gangsmaterial für Kohlenstoffgerüste aus vielen Cyclopropanringen wie Nummer 6 in Abbildung 5, welches auch in Abbildung 1 schon vorgestellt wurde. Solche Kohlenwasserstoffe haben aufgrund ihrer kumulierten Baeyer-Ringspannung drastisch höhere Verbrennungsenergien als normale Kohlenwasserstoffe mit jeweils gleicher Zahl von Kohlenstoffatomen. Das gilt auch schon für das Bicyclopropyliden, welches deshalb mit seinem Siedepunkt von 100 Grad Celsius in einem Forschungslabor der amerikanischen

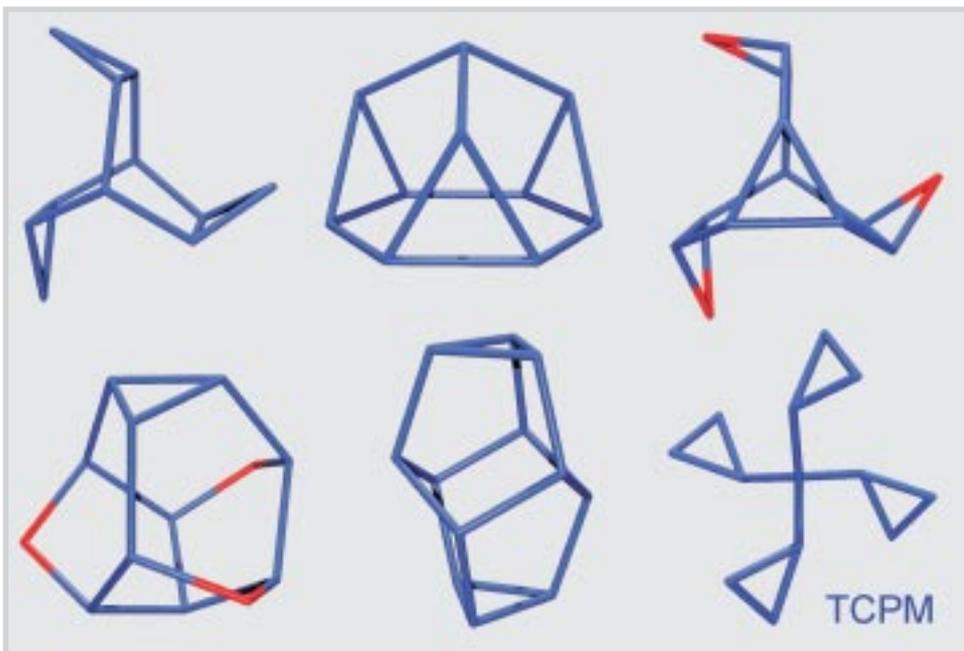
Luftwaffe als hochenergetischer Treibstoff für Flugzeuge und Raketen in Betracht gezogen wurde. Auch wenn man die von uns in Göttingen entwickelte Synthese für Bicyclopropyliden problemlos im Multikilogramm-Maßstab nachvollziehen konnte, ist sie gegenwärtig für eine Anwendung im Tonnen-Maßstab noch erheblich zu teuer.

Vor allem aus Kostengründen haben deshalb auch die noch energiereicheren Moleküle mit mehr als zwei Kohlenstoff-Dreiringen (Abbildung 1) keine Chance auf eine Anwendung in wirklich großem Maßstab. Dabei sind große Ringe, bestehend aus Cyclopropanringen, die über energiereiche Diacetyleneinheiten verknüpft sind (Abbildung 6), wahre Sprengstoffe. Schon bei unsanfter Berührung mit einem Metallspatel oder Komprimierung durch eine fallende Metallkugel, wie in der Abbildung auf Seite 107 demonstriert, explodieren diese Kohlenwasserstoffe unter hellem Aufleuchten, welches nicht von brennenden, sondern auch unter Ausschluss von Luftsauerstoff weißgelb glühenden Rußpartikeln herrührt. Tatsächlich ist die experimentell gemessene Energiedich-

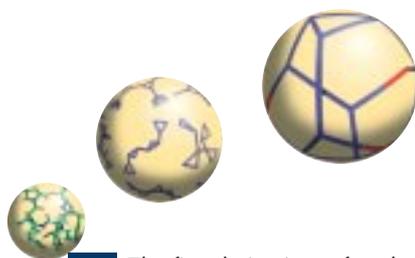
te dieser Kohlenwasserstoffe größer als die des bekannten Sprengstoffs Trinitrotoluol (TNT). Da bleibt einem Forscher nur der Erkenntnisgewinn und die Freude an den ästhetischen Mustern, die seine Moleküle zustandebringen (Abbildungen 6 und 7). Einen ästhetischen Reiz üben wohl die meisten der in Abbildung 1 gezeigten Kohlenwasserstoffe und sicherlich auch die bindungstheoretisch interessanten Käfigmoleküle und das Tetracyclopropylmethan (TCPM) aus unserer Göttinger Werkstatt aus (Abbildung 7).

Dabei können mit solchen ungewöhnlichen Molekül-Architekturen ganz unerwartete Phänomene auftreten. Bei der Kristallstrukturanalyse einer Vorstufe des in sich schon helicalen Moleküls aus neun über je eine Ecke miteinander verknüpften Kohlenstoffdreiringen (rechts unten in Abbildung 1) zeigte sich, dass die Moleküle über so genannte Hydroxygruppen an beiden Enden sich zu übermolekularen Spiralen organisieren und jeweils zwei davon – unter Mithilfe von Lösungsmittelmolekülen – zu Doppelhelices aggregieren (Abbildung 8), wie man das von den Trägern der Erbsubstanz, den Desoxyribonucle-

Abbildung 7:
Ästhetisch ansprechende und bindungstheoretisch interessante »Käfigmoleküle« und Tetracyclopropylmethan (TCPM) aus unserer »Göttinger Werkstatt«



insäuren, kennt. Solche spiralförmigen Moleküle könnten die Eigenschaften von flüssigkristallinen Mischungen, wie sie in Flachbildschirmen verwendet werden, verbessern helfen. Die in heutigen Flüssigkristall-Anzeigen eingesetzten Mischungen enthalten bereits Komponenten, die die Nahordnung der Moleküle im flüssigkristallinen Verband helical verdrillen. Ein von uns synthetisiertes Derivat des in Abbildung 8 gezeigten Moleküls übertrifft dabei das allgemein in der Display-Industrie angewendete in seiner helicalen Verdrillungskraft um ein Mehrfaches,



The first derivatives of cyclopropane, a ring made up of three carbon atoms, the possible existence of which famous chemists doubted until 1883, were synthesized by W. H. Perkin in 1884 and shown to have unique properties. The number of known compounds containing three-carbon rings has since grown tremendously, and important natural products as well as biologically active compounds have been shown to contain cyclopropane moieties. Unusual molecular architectures can be achieved by connecting several cyclopropyl groups with each other in various ways. Although such hydrocarbons are high-energy molecules, as was first conceived by Adolf von Baeyer in 1885 with his so-called »theory of ring strain«, they are remarkably stable thermally. Modern synthetic methodology has made cyclopropane derivatives easily available in all sorts of molecular environments, and the pharmaceutical as well as the materials industries have long since discovered the importance of this small-ring molecular moiety.

ist allerdings auch um ein Vielfaches teurer in der Herstellung.

Vieles dreht sich um den Ring aus drei Kohlenstoffatomen. Was 1883 für nicht existenzfähig gehalten wurde, lässt sich in Wirklichkeit sehr leicht synthetisieren und kommt vielfältig in der Natur vor. Der einzelne Dreiring lässt sich zu theoretisch interessanten, schönen Molekülen aggregieren, aber auch nutzbringend in biologisch aktive Moleküle einbauen. Er ist inzwischen zum wichtigen Bestandteil kommerzieller Produkte geworden. ◀

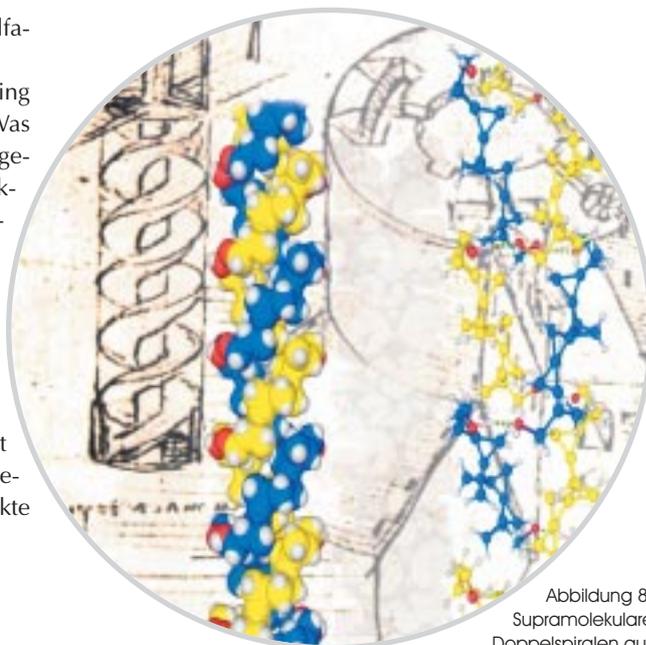


Abbildung 8: Supramolekulare Doppelspiralen aus einfachen Molekülen mit sieben über je eine Ecke verbundenen Dreiringen und Hydroxygruppen an beiden Enden im Vergleich mit dem Entwurf von Leonardo da Vinci für eine doppelspiralige Wendeltreppe in einem Schloss an der Loire.



Prof. Dr. Armin de Meijere, Jahrgang 1939, studierte Chemie an der Universität Freiburg und an der Universität Göttingen, an der er 1966 promoviert wurde und sich nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Yale University (USA) 1971 für das Fach Organische Chemie habilitierte. Jeweils einem Ruf auf einen Lehrstuhl für Organische Chemie folgend, wechselte er 1977 an die Universität Hamburg und 1989 an die Georgia Augusta. Als Gastprofessor verbrachte er längere Aufenthalte an verschiedenen amerikanischen Universitäten, darunter an der University of Wisconsin, der Princeton University und an den IBM Research Laboratories in San Jose in Kalifornien. Außerdem war er als Gastwissenschaftler in Marseille, Paris, Bordeaux (Frankreich), Florenz (Italien) und Haifa (Israel) tätig. Prof. de Meijere ist Mitglied der Wissenschaftlichen Akademie von Norwegen und der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft Ehrenprofessor der St. Petersburger Staatsuniversität (Russland). Für seine in mehr als 600 wissenschaftlichen Publikationen präsentierten Forschungsergebnisse wurde er unter anderem mit dem Alexander von Humboldt-Gay Lussac Preis des französischen Forschungsministeriums (1996) und mit der Adolf-von-Baeyer-Denkmedaille der Gesellschaft Deutscher Chemiker (2005) ausgezeichnet.



Dr. habil. Sergei I. Kozhushkov, Jahrgang 1956, studierte Chemie an der Moskauer Staatsuniversität Lomonosov (Russland), an der er 1983 promoviert wurde und sich 1998 im Fach Chemie habilitierte. Von 1982 bis 1991 arbeitete er an der Lomonosov Universität und am Zelinsky Institut für Organische Chemie. 1991 kam er als Humboldt-Stipendiat in den Arbeitskreis von Prof. Dr. Armin de Meijere an das Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen. Dort ist er seither als Forschungsstipendiat, Wissenschaftlicher Assistent und wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig. Seine Forschungsergebnisse wurden in rund 160 wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Bereits fünfmal wurden seine Arbeiten mit Forschungsprämien von InnoCentive (2003 bis 2005) ausgezeichnet.