

- schützten primären Alkohols: B. L. Iverson, K. E. Cameron, G. K. Jahan-giri, D. S. Pasternak, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5320.
- [3] a) A. J. Kirby, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 22 (1987) 283; b) M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* 90 (1990) 1171; c) Ein alternativer Reaktionspfad unter heterolytischer Spaltung der endocyclischen C-O-Bindung wurde für die Lysozym-Reaktion vorgeschlagen (C. B. Post, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 13-7). Unser Substrat **1** hat wie die häufig verwendeten *p*-Nitrophenylglycoside eine exzellente Phenolat-artige Abgangsgruppe, so daß eine Reaktion unter Ringöffnung sehr unwahrscheinlich ist. d) Eine derartige stereoelektronische Kontrolle ist nicht bei allen Glycopyranosederivaten wirksam; siehe: A. J. Bennet, M. L. Sinnott, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7287.
- [4] H.-B. Bürgi, K. C. Dubler-Stedle, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7291.
- [5] Alle neuen Verbindungen wurden durch ¹H-NMR- und MS-Daten charakterisiert. Kristalline Produkte ergaben befriedigende Elementaranalysen ($\pm 0.3\%$).
- [6] a) Halbpräparative RP-HPLC (C-18-Säule 0.1% HCl/H₂O, 1 mL min⁻¹): **5**: Retentionszeit (*t_R*) = 15.0 min, **6**: *t_R* = 15.7 min; b) Nuclear-Overhauser-Effekte (D₂O, 500 MHz): **5**: Einstrahlung in das CH₃N⁺-Signal beeinflusst die Piperidin-Ringprotonen H_{4a}C(2) + H_{4a}C(6) (2.6%), H_{4a}C(6) (4.5%) und H_{4a}C(2) (4.5%); Einstrahlung in das Signal bei $\delta = 4.6$ (Ar-CH-N⁺) beeinflusst H_{4a}C(2) + H_{4a}C(6) (2.1%), H_{4a}C(3) (2.8%) und H_{4a}C(5) (2.1%).
- [7] a) G. Köhler, C. Milstein, *Nature (London)* 256 (1975) 495; b) E. Engvall, *Methods Enzymol.* 70 (1980) 419.
- [8] 20 µM Antikörper, 500 µM Substrat **1**, 100 mM Bis-tris pH 6.0, 100 mM NaCl, 20 °C. Die Bildung des Phenols wurde mittels RP-HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O 20:80, 0.8 mL min⁻¹, *t_R* = 4.20 min) gegen einen internen Standard (2-Acetamidophenyl-2'-hydroxyethylether, *t_R* = 7.41 min) verfolgt.
- [9] Testbedingungen: **2** bis 15 µM Antikörper, **25** bis 300 µM Substrat **1**, 100 mM 2-Morpholinoethansulfonsäure (MES), pH 5.7, 100 mM NaCl, 20 °C (siehe auch [8]). Die Geschwindigkeit der Antikörper-katalysierten Reaktion bei pH 6.0 ist unabhängig davon, ob sie in Bis-tris oder MES (100 mM bzw. 50 mM Puffer) durchgeführt wurde.
- [10] Die starke Inhibierung durch das Hapten **3** wurde durch das folgende Experiment demonstriert: Eine 4 µM-Lösung von **14D9** wurde vollständig durch eine 10 µM-Lösung von **3** inhibiert. Nach 5 d intensiver Dialyse bei 37 °C bildete der inhibierte Antikörper nur 40% der Aktivität der nicht-inhibierten Kontrollprobe zurück.
- [11] Der Antikörper **14D9** ist unterhalb pH 5.2 instabil.
- [12] Das Schlüsselzwischenprodukt war 2-Aminomethyl-3,4-dihydro-2H-pyran, dessen Racematspaltung mit Mandelsäure gelang. Die absolute Konfiguration wurde vorläufig durch Vergleich der optischen Rotation seines Chloracetamidderivats mit bekannten γ -substituierten Valerolactonderivaten bestimmt: W. H. Pirkle, P. E. Adams, *J. Org. Chem.* 44, (1979) 2169.
- [13] Das Fehlen der Antikörperkatalyse bei den Verbindungen **7** bis **10** könnte aus einer nicht-produktiven Bindung der Propanamidomethyl-Seitenkette resultieren, was zu einem unreaktiven Abzym-Substrat-Komplex führt.
- [14] Neue Mutagenesestudien am Anti-Phosphocholin-Antikörper McPC603 legen nahe, daß die Bindung des Alkyltrimethylammonium-Teils durch elektrostatische Wechselwirkungen mit zwei Carboxylaten des Proteins vermittelt wird, van-der-Waals-Kontakte zu den Alkylgruppen werden als weniger bedeutend beurteilt: R. Glockshuber, J. Stadlmüller, A. Plückthun, *Biochemistry* 30 (1991) 3049.
- [15] Die Geschwindigkeit der H⁺-katalysierten Hydrolyse von **1** in 100% H₂O ist 30mal so groß wie die bekannte [15b] Geschwindigkeit der Hydrolyse von *p*-(2-Tetrahydropyran-2-yl)benzoesäure in 50proz. wäßrigem Dioxan (*k*₂ = 9.2 · 10⁻³ s⁻¹ M⁻¹): T. H. Fife, E. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 6610.

Metallorganische Chemie an Oxidoberflächen: Selektive, katalytische Tieftemperatur- Hydrogenolyse von Alkanen durch ein sehr elektrophiles Zirkoniumhydrid auf Kieselgel**

Von Christine Lecuyer, Françoise Quignard, Agnès Choplin,
Danielle Olivier und Jean-Marie Basset*

Die elektrophile Aktivierung von C-H-Bindungen in Alkanen an d⁰-Komplexen von Übergangsmetallen der Gruppen III–VI sowie von Lanthaniden und Actiniden ist wohl-

[*] Dr. J. M. Basset, C. Lecuyer, Dr. F. Quignard, Dr. A. Choplin,
Prof. D. Olivier
Institut de Recherches sur la Catalyse
2 Avenue Albert Einstein, F-69626 Villeurbanne Cedex (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom ACTANE-Konsortium (Centre National de la Recherche Scientifique-französische Industrie) gefördert.

bekannt^[1]. Abgesehen vom H/D-Austausch zwischen CH₄ und D₂^[2] ist jedoch keine katalytische Reaktion an d⁰-Metallzentren beschrieben worden, die mit einer Aktivierung der C-H-Bindung einhergeht. Wir berichten hier über die katalytischen Eigenschaften eines Zirkoniumhydrids, das auf Kieselgel aufgebracht wurde, bei der Hydrogenolyse von Neopentan, Isobutan und Propan, wobei selektiv Methan sowie Isobutan, Propan bzw. Ethan entstehen.

Die Umsetzung von Tetraneopentylzirkonium [ZrNp₄] mit bei 500 °C dehydroxyliertem Kieselgel liefert den Oberflächenkomplex [(\geq SiO)ZrNp₃] **1**, der durch Elementaranalyse, ¹³C-Festkörper-NMR- und in-situ-IR-Spektroskopie sowie durch seine Reaktivität gegenüber Wasser charakterisiert wurde^[3]. Bei der Reaktion von **1** mit H₂ (450 Torr) bei 150 °C erhält man das geträgerte Zirkoniumhydrid **2**^[4]. **2** läßt sich aufgrund in-situ-IR-spektroskopischer Befunde sowie aufgrund seiner Reaktivität gegenüber CH₃I und wäßriger KOH versuchsweise als [(\geq SiO)₃ZrH] beschreiben^[5]. Methan und Ethan sind die einzigen gasförmigen Produkte bei der Bildung von **2**. Das bedeutet, daß unter diesen Bedingungen der Neopentyl-Ligand oder das zunächst durch Spaltung der Neopentyl-Zirkonium-Bindung gebildete Neopentan Hydrogenolysereaktionen eingehen, die schließlich zur Bildung von Methan und Ethan führen.

2 ist in der Tat oberhalb von 50 °C ein effektiver Katalysator zur Hydrogenolyse von Alkanen wie Neopentan, Isobutan und Propan. Bei 50 °C (*p*_{NpH} = 40 Torr, *p*_{H₂} = 230 Torr) wird Neopentan innerhalb von 100 h vollständig umgesetzt. Bei 50% Umsatz werden Isobutan und Methan mit einer Selektivität von fast 85% gebildet (Abb. 1). Danach wird

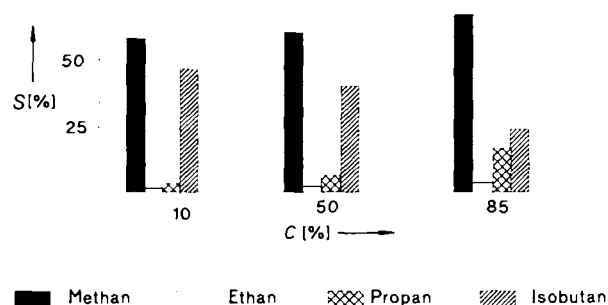


Abb. 1. Hydrogenolyse von Neopentan: Selektivitäts(S) Umsatz(C)-Histogramme (*T* = 50 °C; *p*_{NpH} = 40 Torr, *p*_{H₂} = 230 Torr; 1.5 Gew.-% Zr).

Isobutan zu Methan und Propan umgewandelt, welches anschließend zu Methan und Ethan weiterreagiert. Bei Ethan tritt interessanterweise keine weitere signifikante Hydrogenolyse ein; dies muß mit dem Reaktionsmechanismus zusammenhängen. Bei der Hydrogenolyse von Neopentan findet man Spuren von 2-Methylbutan.

Führt man die Reaktion bei höheren Temperaturen, z.B. 100 °C, durch, erhöht sich zwar die Hydrogenolysegeschwindigkeit, die Selektivität sinkt jedoch aufgrund von Sekundärreaktionen der anfangs gebildeten Alkane: Isobutan ergibt Propan und Methan, und das entstandene Propan liefert Ethan und Methan (Abb. 2). Reines Isobutan und Propan wurden auch separat bei 150 °C hydrogenolysiert. Die dabei erhaltenen Ergebnisse bestätigen den bei Neopentan beobachteten einfachen Reaktionsweg. Insbesondere die Hydrogenolyse von Propan liefert selektiv während der gesamten Reaktion Methan und Ethan.

Aufgrund der bei der Hydrogenolyse von Neopentan und niederen Alkanen erhaltenen Produkte schlagen wir den in

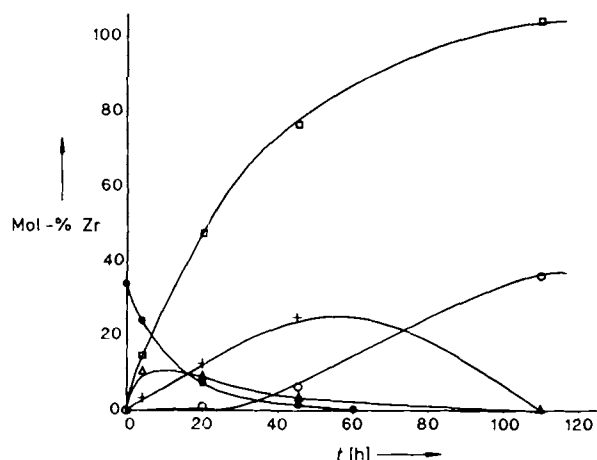
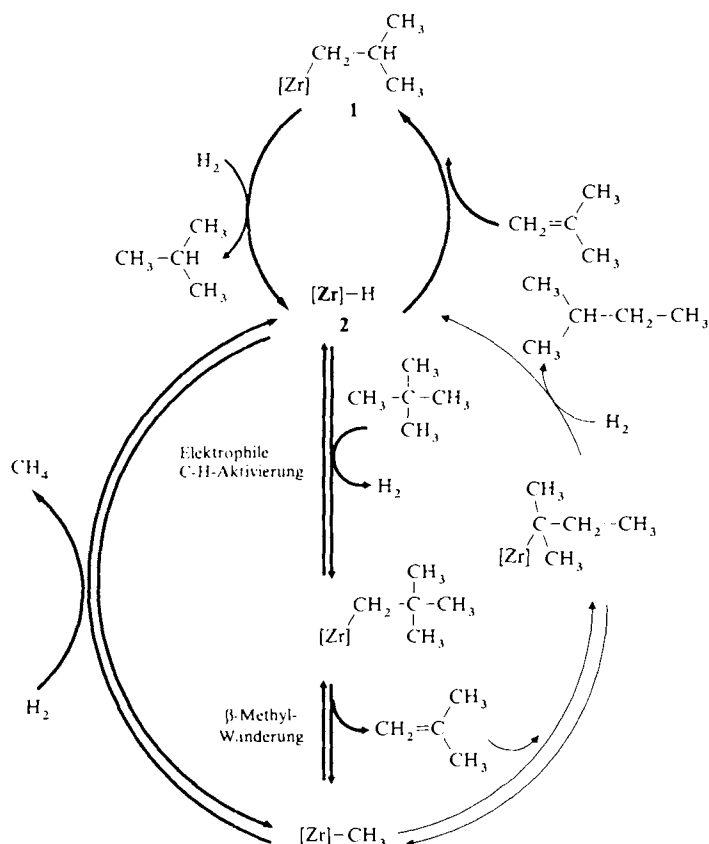


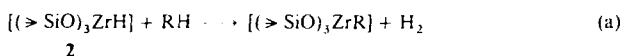
Abb. 2. Hydrogenolyse von Neopentan bei 100 °C; Konzentrationen mehrerer Alkane als Funktion der Zeit ($p_{\text{NpH}} = 40$ Torr, $p_{\text{H}_2} = 200$ Torr). ○ = Methan, ◊ = Ethan, + = Propan, Δ = Isobutan, ● = Neopentan.

Schema 1 gezeigten Reaktionsmechanismus vor: Im ersten Schritt erfolgt eine C-H-Bindungsaktivierung über eine „ σ -Bindungs-Metathese“ (σ bond metathesis)^[1c, 6, 7] am Oberflächen-Zirkoniumhydrid. Dies folgt aus einer Untersu-



Schema 1. 1: $[\text{Zr}] = (\geq \text{SiO})_3\text{ZrNp}_2$; 2 und Folgeprodukte: $[\text{Zr}] = (\geq \text{SiO})_3\text{Zr}$.

chung der Reaktivität von 2 mit Cyclooctan und Methan, wonach 2 mit den Alkanen quantitativ zu den entsprechenden Zirkonium-Alkylkomplexen und molekularem Wasserstoff reagiert [Gl. (a)]^[8]. Diese Austauschreaktion, die bei d^0 -Metallkomplexen einen Vier-Zentren-Übergangszustand



2

durchlaufen soll^[7, 8], findet mit Cyclooctan bei 25 °C und mit Methan bei 150 °C statt^[8].

Das Oberflächen-Zirkoniumhydrid 2 ist sehr elektrophil: Wenn man den Green-Formalismus auf Oxidoberflächen anwendet^[9], kann man $[(\geq \text{SiO})_3\text{ZrH}]$ als einen 8-Elektronen- d^0 -Komplex betrachten. Molekularer Wasserstoff und ein Oberflächen-Zirkonium-Neopentylkomplex bilden sich beim ersten Reaktionsschritt^[8]. Der nächste Schritt ist wahrscheinlich eine β -Methyl-Wanderung, die zu Isobuten und einem Oberflächen-Zirkonium-Methylkomplex führt^[10, 11]. Dessen Hydrogenolyse würde dann Methan liefern. Isobutan entstünde durch Hydrierung von Isobuten am gebildeten Oberflächen-Zirkoniumhydrid^[14c]. Die Bildung von 2-Methylbutan kann man leicht durch eine Anti-Markownikow-Addition von Isobuten an die Zr-Me-Gruppierung und anschließende Hydrogenolyse der Zr-Alkyl-Bindung erklären. Die Ursache für das Ausbleiben der Hydrogenolyse bei Ethan hängt vielleicht mit dem Fehlen einer β -Methylgruppe und/oder mit einer möglichen agostischen Wechselwirkung mit dem β -Wasserstoffatom zusammen, wie sie auch schon bei einem Scandium-Ethyl-Komplexfragment beobachtet wurde^[12].

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß ein immobilisiertes Zirkoniumhydrid im Gegensatz zu seinen diskreten molekularen Analoga bei niedrigen Temperaturen C-H-Bindungen von Alkanen katalytisch aktivieren kann. Dies dürfte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein:

- Das Zirkoniumhydrid ist höchstwahrscheinlich eine 8-Elektronen-Verbindung: Eine entsprechende Molekülverbindung existiert unseres Wissens nicht. Molekulare Zirkonium(IV)-hydride werden in der Regel durch zwei Cyclopentadienyl-Liganden stabilisiert, sind also 16-Elektronen-Verbindungen und daher weniger elektrophil als 2.
- Die extrem starke Zirkonium-Sauerstoff-Bindung, die der Grund für die feste Bindung des Übergangsmetalls am Träger ist, verhindert jede bimolekulare Desaktivierung, wie sie sicherlich bei einer echten Molekülverbindung auftreten würde.

Experimentelles

Kieselgel (Aerosil Degussa, $200 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) wurde im Vakuum dehydroxyliert (500 °C, 16 h, 10^{-4} Torr) und in situ eingesetzt. $[\text{ZrNp}_4]$ wurde nach bekannten Verfahren hergestellt [13]. $[\text{ZrNp}_4]$ wurde unter Vakuum (60 °C , 10^{-4} Torr) auf das frisch dehydroxylierte Kieselgel aufsublimiert; anschließend wurde nicht umgesetztes $[\text{ZrNp}_4]$ durch Evakuieren bei der gleichen Temperatur entfernt. Die so erhaltenen festen Proben enthielten 1,5 Gew.-% Zr. Alle gasförmigen Reaktanten wurden über frisch regenerierten Molekularsieben (4 Å) getrocknet und mit Sauerstoff-Fallen von Sauerstoff befreit. Alle katalytischen Tests wurden in einem Pyrex-Batch-Reaktor durchgeführt. Die Zusammensetzung der Gasphase wurde chromatographisch verfolgt.

Eingegangen am 15. Juli 1991 [Z 4794]

CAS-Registry-Nummern:

$[\text{ZrNp}_4]$, 38010-72-9; $[\text{HfZrNp}_3]$, 137365-17-4; $[\text{ZrH}_4]$, 15457-96-2; Neopentan, 463-82-1; 2-Methylbutan, 78-78-4; Isobutan, 75-28-5; Propan, 74-98-6; Methan, 74-82-8; Ethan, 74-84-0.

- [1] a) P. L. Watson, G. W. Parshall, *Acc. Chem. Rev.* **18** (1985) 51–56; b) I. P. Rothwell, *ibid.* **21** (1988) 153–159; c) C. H. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, New York 1989; d) C. M. Fendrick, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 425–437; e) M. E. Thompson, S. M. Baxter, A. R. Bulls, B. J. Burger, M. C. Nolan, B. D. Santarsiero, W. P. Schaefer, J. E. Bercaw, *ibid.* **109** (1987) 203–219.

[2] A. M. Pyle, K. J. Jens, *J. Mol. Catal.* **38** (1986) 337–339.

[3] Die Elementaranalyse des nach der Umsetzung von $[\text{ZrNp}_4]$ mit bei 500 °C 16 h lang dehydroxyliertem Kieselgel erhaltenen Feststoffs ergab ein C/Zr-Verhältnis von 16 anstatt 15 wie für eine $[\text{ZrNp}_4]$ -Einheit erwartet. 1 reagiert mit Wasser (22 Torr) unter Freisetzung von 3,15 mol NpH pro Mol aufgebrauchten Zirkonium; dies stimmt mit der angegebenen Formel von 1 überein. Zur vollständigen Charakterisierung von 1 siehe F. Quignard, C. Lecuyer, A. Choplin, C. Bougault, F. Lefebvre, F. D. Olivier, J. M. Basset, *Inorg. Chem.*, eingereicht.

- [4] Zirkoniumhydride auf Trägern sind bereits bekannt, siehe beispielsweise a) V. A. Zakharov, V. K. Dudchenko, E. A. Paukshtis, L. G. Karakchiev, Y. I. Yermakov, *J. Mol. Catal.* 2 (1977) 421–435; b) D. G. H. Ballard, *Adv. Catal.* 23 (1974) 263–325; c) J. Schwartz, M. D. Ward, *J. Mol. Catal.* 8 (1980) 465–469; d) S. A. Vasnetsov, A. V. Nosov, V. M. Mastikhin, V. A. Zakharov, *ibid.* 53 (1989) 37–41.
- [5] $\nu(\text{Zr-H})$: 1635 cm^{-1} . **2** reagiert mit Wasser unter Freisetzung von gasförmigem Wasserstoff. Mit CH_4 entsteht Methan. Vollständigere Charakterisierung des Zirkoniumhydrids: F. Quignard, A. Choplin, C. Lecuyer, J. Corker, J. Evans, J. M. Basset, unveröffentlicht.
- [6] H. Rabaa, J. Y. Saillard, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4327–4333.
- [7] P. L. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6491–6493.
- [8] F. Quignard, A. Choplin, J. M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, im Druck.
- [9] A. Choplin, J. M. Basset, *J. Mol. Catal.* 21 (1983) 95–108.
- [10] W. Pfohl, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 629 (1960) 207.
- [11] P. L. Watson, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6471–6473.
- [12] B. J. Burger, M. E. Thompson, W. D. Cotter, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1566–1577.
- [13] P. J. Davidson, M. F. Luppert, R. Pearce, *J. Organomet. Chem.* 57 (1973) 269.

Ein neues chromogenes β -Galactosidase-Substrat: 7- β -D-Galactopyranosyloxy-9,9-dimethyl-9H-acridin-2-on**

Von Paul F. Corey*, Robert W. Trimmer und William G. Biddlecom

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Enzym β -Galactosidase (EC 3.2.1.23) hat weite Verbreitung als Indikator-Enzym für Immunoassays gefunden^[1], weil es relativ stabil und konjugationstolerant gegenüber Antikörpern, anderen Proteinen und festen Trägern ist und dabei seine Aktivität weitgehend behält. Die Derivatisierung eines Phenolchromogens oder -fluorogens mit Zuckern wie β -Galactose ist seit der Einführung von *p*-Nitrophenyl- β -D-Galactopyranosid durch Aizawa^[2] im Jahre 1939 die Grundlage für die Herstellung von Glycosidase-Indikatorsubstraten. Im Laufe der Zeit wurden Substratderivate von Fluorescein, Indoxyl und Methylumbelliferon synthetisiert, die jedoch den Nachteil haben, daß man bei ihrer Verwendung mit einer komplexen Kinetik und schlechter Löslichkeit zurechtkommen muß und teure Instrumente benötigt.

Die Entwicklung hochempfindlicher Enzym-Immunoassays, die entweder visuell oder mit einfachen Instrumenten auszuwerten sind, erfordert ein chromogenes Substrat, das sich durch gute Wasserlöslichkeit, schnelle enzymatische Hydrolyse, eine niedrige Michaelis-Konstante und eine große Differenz zwischen den Absorptionsmaxima des Substrats und seines Hydrolysats auszeichnet. Außerdem muß das Hydrolysat (Chromogen) einen pK_a -Wert unterhalb des pH-Optimums des Enzyms, ein Absorptionsmaximum im langwelligeren Bereich, um eine möglichst geringe Interferenz durch farbige Bestandteile der untersuchten Probe (in der Regel Blutserum oder Urin) zu gewährleisten, sowie einen großen Extinktionskoeffizienten aufweisen.

Erst in jüngerer Zeit sind langwellige β -Galactosidase-Substrate beschrieben worden, die diese Kriterien im Ansatz erfüllen. Resorufin- β -Galactosid^[3] zeigt eine Farbverschiebung um 102 nm ($470 \rightarrow 572\text{ nm}$) bei der Hydrolyse, eine Michaelis-Konstante (K_m) von 0.38 mM und einen schnellen Stoffumsatz; seine Löslichkeit in 50 mM Phosphatpuffer (pH 8.0) beträgt jedoch nach unseren Messungen nur 0.25–

0.50 mM. Chlorphenolrot- β -Galactosid^[4] weist eine Farbverschiebung um 160 nm ($414 \rightarrow 574\text{ nm}$) und eine sehr gute Wasserlöslichkeit auf, jedoch stellten wir fest, daß sein K_m -Wert mehr als doppelt so hoch ist wie der für das Resorufin-Substrat.

Unsere Suche nach einem verbesserten langwelligeren β -Galactosidase-Substrat führte zur Synthese der im Titel genannten Verbindung **10**, einem Substrat mit einer Löslichkeit von 20–25 mM in 50 mM Phosphatpuffer (pH 8.0) und einer Farbverschiebung um 196 nm ($438 \rightarrow 634\text{ nm}$) (siehe Abb. 1). β -Galactosidase spaltet das Substrat (k_{cat}) in einem

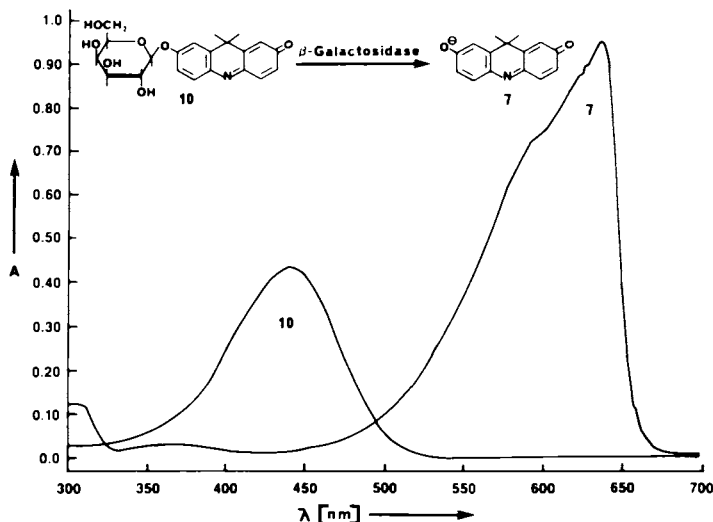


Abb. 1. Die Absorptionsspektren von Lösungen von **10** und **7** in Natriumborat-Puffer (0.1 M, pH 10). A = Absorption in willkürlichen Einheiten.

50 mM Phosphatpuffer (pH 7.4) mit 5 mM MgCl_2 mit einer Geschwindigkeit von $1.32 \times 10^4\text{ mol min}^{-1}$ pro Mol des aktiven Zentrums des Enzyms und hat einen K_m -Wert von 0.17 mM. Die Absorption des deprotonierten Hydrolysats bei 634 nm ($\epsilon = 56000$) ist gut von der der störenden farbigen Probenbestandteile abgesetzt; in Verbindung mit der guten Löslichkeit, dem niedrigen K_m -Wert, dem schnellen Stoffumsatz und der deutlichen Farbverschiebung prädestiniert dies **10** besonders für Immunoassays mit biologischen Flüssigkeiten. Dieses Substrat wird zur Zeit als Indikator in einem enzymmarkierten immunometrischen Versuch zur Messung der Serum- oder Plasmakonzentration des Herzglycosids Digoxin eingesetzt. Bei diesem Versuch^[5] wird Digoxin in der Probe durch einen Überschuß eines Monokonjugats von β -Galactosidase mit einem Fab'-Fragment eines monoklonalen Antidigoxin-Antikörpers der Maus gebunden. Das nicht an Digoxin gebundene Konjugat wird dann entfernt, und die β -Galactosidase-Aktivität der Versuchslösung wird mit einem trockenen Teststreifen, der **10** enthält, bestimmt. Der Test dauert knapp 15 min und kann Digoxinkonzentrationen bis herab zu $0.20\text{ }\mu\text{g L}^{-1}$ messen.

7-Hydroxy-9H-acridin-2-on **7** wurde erstmals 1928 von Goldstein und Kopp^[6] und 1970 von Hill et al.^[7] synthetisiert. Die schlechten Ausbeuten beider Verfahren veranlaßten uns, eine verbesserte Synthese (Schema 1) auszuarbeiten. Durch Einsatz von handelsüblichem 2,6-Dichlorchinon-4-chlorimid **2** anstelle des von Hill et al. verwendeten *p*-Benzochinons konnte das hochkristalline **6** in einer Gesamtausbeute von 82% gewonnen werden, wobei nicht alle Zwischenstufen isoliert werden mußten. Die Dehalogenierung von **6** mit Raney-Nickel mit anschließender in-situ-Oxidation ergibt **7** in einer Ausbeute von 89%. Die Cyclisierung der Dichlorver-

[*] Dr. P. F. Corey, Dr. R. W. Trimmer, W. G. Biddlecom Miles Inc., Diagnostics Division P.O. Box 70, Elkhart, IN 46515 (USA)

[**] Wir danken Dr. H. Arndt für seine Hilfe bei der Zuordnung der NMR-Signale und Dr. R. Carrico für die Bestimmung der Enzymkinetik von **10**.