

- [5] TTP ist in den Schemata 1 und 2 als Ellipse dargestellt.
- [6] Verbindung **4** kristallisiert in der Raumgruppe  $Fddd$ , mit  $a = 34.898$ ,  $b = 37.551$  und  $c = 30.537$  Å. Wir danken Prof. Andrew Wang und Dr. Yi-Gui Gao für die Datensammlung. Die Verfeinerung wird gerade durchgeführt.
- [7] X. Yan, D. Holten, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 409–414; O. Bilsel, J. Rodriguez, D. Holten, *ibid.* **1990**, *94*, 3508–3512; O. Bilsel, J. Rodriguez, D. Holten, G. S. Girolami, S. N. Milam, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4075–4077; O. Bilsel, J. W. Buchler, P. Hammerschmitt, J. Rodriguez, D. Holten, *Phys. Chem. Lett.* **1991**, *182*, 415–421; O. Bilsel, J. Rodriguez, S. N. Milam, P. A. Gorlin, G. S. Girolami, K. S. Suslick, D. Holten, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6528–6538.
- [8] R. J. Donohoe, J. K. Duchowski, D. F. Bocian, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6119–6124; J. K. Duchowski, D. F. Bocian, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4158–4160; J.-H. Perng, J. K. Duchowski, D. F. Bocian, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6684–6691; P. C. Martin, J. Arnold, D. F. Bocian, *ibid.* **1993**, *97*, 1332–1338.
- [9] P. Gans, J.-C. Marchon, C. A. Reed, J.-R. Regnard, *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 203–204; E. T. Shimomura, M. A. Phillippi, H. M. Goff, W. F. Scholz, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6778–6780.
- [10] M. S. Davis, A. Forman, L. K. Hanson, J. P. Thornber, J. Fajer, *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 3325–3332.
- [11] G. S. Girolami, P. A. Gorlin, S. N. Milam, K. S. Suslick, *J. Coord. Chem.* **1994**, *32*, 173–212.
- [12] T. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3005–3016; A. Osuka, H. Yamada, K. Maruyama, N. Mataga, T. Asahi, M. Ohkouchi, T. Okada, I. Yamazaki, Y. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9439–9452; A. Osuka, S. Nakajima, K. Maruyama, N. Mataga, T. Asahi, I. Yamazaki, Y. Nishimura, T. Ohno, K. Nozaki, *ibid.* **1993**, *115*, 4577–4589; D. W. Dixon, V. Kumar, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 555–558.
- [13] Während die Fluoreszenzintensität von  $[Zr(TTP)_2]$  **1** in einer Reihe von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität nahezu unverändert bleibt, ergibt die Anregung von  $[Zr(TTP)(TTP-NHCOAQ)]$  **4** ein mit steigender Lösungsmittelpolarität deutlich schwächer werdendes Fluoreszenzsignal. Das deutet darauf hin, daß ausgehend vom angeregten Singulettzustand von **4** ein Elektronentransfer stattfindet, der zu einem ladungsgeladenen Zustand führt (Porphyrin<sup>+</sup>-Chinon<sup>-</sup>). D. Holten, S. Gentemann, (Washington University, St. Louis, MO), persönliche Mitteilung.
- [14] Kürzlich wurde auch ein Chinon-überbrückter Bis(porphyrinato)cer-Komplex dargestellt. J. W. Buchler (Technische Hochschule Darmstadt), persönliche Mitteilung.

## Effiziente Synthese neuer 2-Cycloalk(en)ylpropan-säure-Derivate – mittlere und große Ringe als Bioisostere von Alkylphenylresten\*\*\*

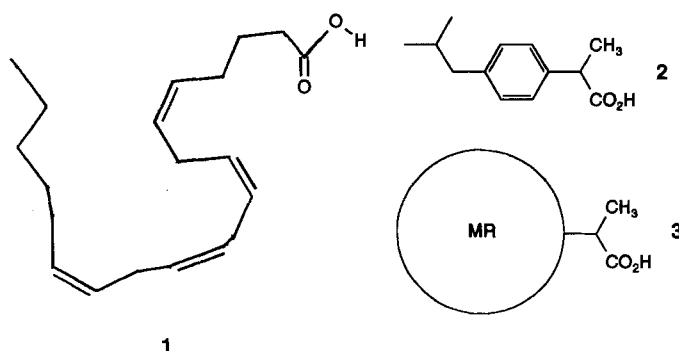
Björn Greve, Peter Imming\* und Stefan Laufer

Professor Gunther Seitz zum 60. Geburtstag gewidmet

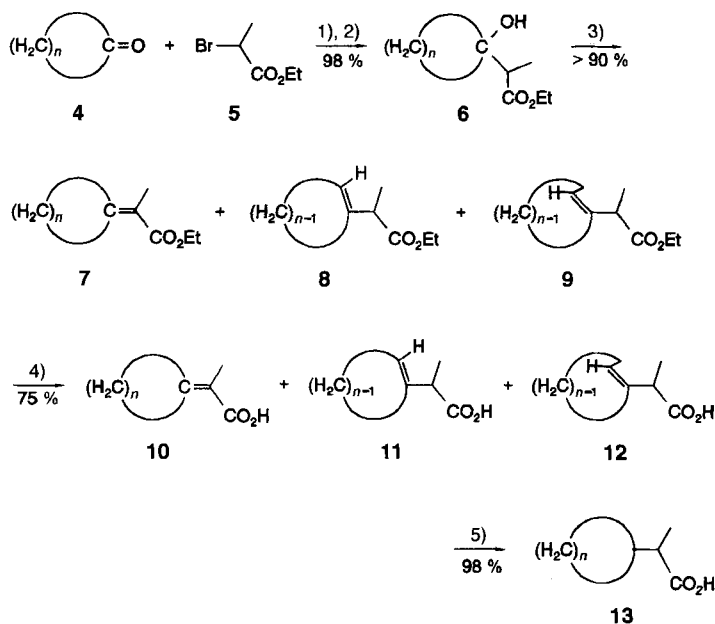
Ringsysteme mit 9–12 (oder 7–14) Gliedern werden als mittlere Ringe bezeichnet. Ihre Häufigkeit, Bildungstendenz und insbesondere Anwendung sind wesentlich geringer als die fünf-gliedriger, sechsgliedriger und großer Ringe<sup>[1]</sup>. Bei einer Auswertung zweier Standardenzyklopädien der Chemie und Pharmazie<sup>[2]</sup> fanden wir nur 132 Verbindungen mit acht, 23 mit neun, 26 mit zehn, 12 mit elf, 28 mit zwölf und 6 mit dreizehn Ringgliedern. Von diesen sind 81 % Naturstoffe und 73 % Heterocyclen. Medizinisch-chemisch werden gegenwärtig bestimmte neun- bis zwölfgliedrige Lactame als Gerüstmimetica für  $\beta$ -Schleifen erforscht<sup>[3]</sup>. Wir möchten hier einen weiteren Ansatz

zur Diskussion stellen. Mittelgroße Carbocyclen können als lipophile „Cluster“ angesehen werden und sollten bioisoster zu Alkylphenylresten sein. Im Unterschied zu diesen werden sie weniger stark an elektrophile Proteinseitenketten binden, und wegen ihrer konformativen Flexibilität sollten sie sich besser an Bindungsdomänen von Proteinen adaptieren können<sup>[4]</sup>. Auch sind sie weitaus vielseitigere Gerüste zur regio- und stereodefinierten Anheftung von Substituenten als Benzolringe und „normale“ Ringe (Fünf-, Sechsringe).

Um unser Konzept zu testen, haben wir Verbindungen hergestellt, die sich sowohl von Arachidonsäure **1** ableiten (dem natürlichen Substrat von Cyclo- (COX) und Lipoxygenasen (LOX)) als auch von Inhibitoren dieser Enzyme<sup>[5]</sup> wie 2-(Alkylphenyl)propansäuren (z.B. Ibuprofen **2**). Arachidonsäure nimmt im aktiven Zentrum der Enzyme<sup>[6]</sup> und in Lösung<sup>[7]</sup> eine „gebogene“ Konformation ein, wie sie im Formelbild gezeigt ist, d. h. mit mittleren Ringen wird man zumindest ein Teil-Mimikry der Konformation erreichen können.



Wir haben einen Syntheseweg zu 2-(Cycloalk(en)yl)propan-säuren der allgemeinen Formel **3** entwickelt (MR = Medio/Makrocyclus), der mit hervorragender Gesamtausbeute zu den gewünschten Verbindungen führt (Schema 1). Im ersten Schritt



Schema 1. Synthese von 2-Cycloalk(en)ylpropan-säurederivaten mit  $n = 4-12$ , 14. 1) Zn, THF; CuCN, LiCl; 0/– 50/0 °C. 2) THF; – 78 °C bis Raumtemperatur, 12 h. a3) *p*-TsOH, Toluol; Rückfluß; 48 h. 4) KOH/MeOH; Raumtemperatur; 24 h. 5)  $H_2$  (3 bar), 10% Pd/C; 55 °C; 6 h.

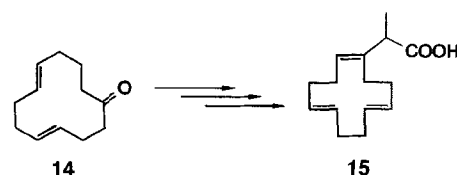
[\*] Priv.-Doz. Dr. P. Imming, Dipl.-Chem. B. Greve  
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität  
D-35032 Marburg  
Telefax: Int. + 6421/287052  
E-mail: imming@pharmazie.uni-marburg.de  
Dr. S. Laufer  
Merckle GmbH  
Postfach 1161, D-89135 Blaubeuren

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert. Wir danken den Firmen Hüls AG (Marl) und Firmenich S.A. (Genf) für finanzielle und Sachbeihilfen.

setzten wir Cycloalkanone **4** mit einem modifizierten Reformatzki-Reagens aus **5** um. (Dieser neue Reagentyp wurde vor wenigen Jahren entwickelt<sup>[8]</sup>.) Wie wir fanden, reagieren Organozinkreagentien, mit denen mittlere und größere Cycloalkanone bisher nicht umgesetzt worden sind, exzellent mit diesen. Andere metallorganische Reagentien sind weitaus weniger geeignet (dies gilt auch für Organocerverbindungen; dabei benötigt man außerdem die teureren Iodide)<sup>[9]</sup>. Die anschließende Wassereliminierung verlief bei den mittleren Ringen nahezu regioselektiv zum endocyclischen, nicht konjugierten Olefin **8**. Die Einführung zweier  $sp^2$ -Zentren ist energetisch günstiger als die Konjugation mit der Estergruppe – damit beweist diese Studie die Tragfähigkeit von H. C. Browns I-Strain-Konzept (internal strain)<sup>[10]</sup>, das auch vor einigen Jahren durch eine Kraftfeldanalyse theoretisch untermauert werden konnte<sup>[10b]</sup>. Nach der Hydrolyse isolierten wir die reinen (*E*)-Säuren **11** und nach der anschließenden Hydrierung die Carbonsäuren **13**.

In pharmakologischen Tests<sup>[11]</sup> zeigten sich interessante Unterschiede in der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Ringgröße. Tabelle 1 faßt die Testergebnisse zusammen. Bis zu einer Ringgröße von 10 maßen wir keine nennenswerten Aktivitäten. Die Cycloundecan-, Cyclododecen- und Cyclopentadecen-Derivate

**13a**, **11b** bzw. **11c** inhibieren COX-1 mit etwa der doppelten Aktivität wie Acetylsalicylsäure. Das Cycloundecenderivat **11a** und das Cyclododecatrienderivat **15** hemmen im Gegensatz zum Cyclododecenderivat **11b** die 5-LOX stärker als die COX-1. (**15** wurde aus **14**<sup>[12]</sup> so synthetisiert, daß das (*E,E,E*)-



Isomer in 100 % *de* entstand.) Die etwa gleich starke Inhibition beider Enzyme durch das gesättigte 11-Ring- und das olefinische 15-Ring-Derivat **13a** bzw. **11c** macht beide zu vielversprechenden Leitstrukturen für die Entwicklung von „Dual-action“-Antirheumatika, einen aktuellen Forschungsansatz zur Verringerung der gastrointestinalen Nebenwirkungen in dieser Wirkstoffgruppe<sup>[13]</sup>. Da nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand eine gleichzeitige Hemmung der COX-2 vorteilhaft, aber allein zur Symptomverbesserung nicht ausreichend ist<sup>[14]</sup>, ist unser Cyclopentadecenderivat **11c** eine vielversprechende Leitstruktur für die Entwicklung eines Arachidonsäure-Mimetikums mit (mittel)großem Ring und dem gewünschten Wirkprofil. Wir synthetisierten analog die Derivate **16** und **17** mit einer Methylsulfonyl- statt einer Carboxyfunktion aus Dimethylsulfon und Cyclododeca(die)non. Diese für COX-2-Inhibitoren typische Gruppierung<sup>[14a]</sup> führt zu einem zu starken Verlust an Aktivität gegenüber 5-LOX und COX-1.

Zusammenfassend zeigt unsere Arbeit zum ersten Mal, daß eine differenzierte Enzyminhibition mit mittleren Ringen unterschiedlicher Größe und unterschiedlichen Sättigungsgrades möglich ist. Wir stellen weiterhin zur Diskussion, daß ungesättigte mittelgroße Ringsysteme bioisoster zu Alkylphenylresten sind. Dieses Postulat eröffnet reichhaltige präparative Möglichkeiten und einen neuen Ansatz zur rationalen Anwendung mittlerer und großer Carbocyclen nicht nur in der medizinischen Chemie.

### Experimentelles

Alle Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren.

**6** ( $n=11$ ): 6.5 g (100 mmol) mit  $\text{SiMe}_3\text{Cl}$  und Dibrommethan aktiviertes Zink wurden in 30 mL wasserfreiem THF suspendiert und 9.1 g (50 mmol) **5** bei 0 °C zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt. Nachdem sich überschüssiges Zink abgesetzt hatte, wurde die überstehende Lösung tropfenweise in eine auf – 50 °C gekühlte Lösung von  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  (50 mmol) in 100 mL THF überführt. Die Mischung wurde auf 0 °C erwärmt, 30 min gerührt und auf – 78 °C abgekühlt. 8.2 g **4** ( $n=11$ ) (45 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde innerhalb von ca. 12 h auf Raumtemperatur gebracht und wie in Lit. [8] beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 12.6 g (98 %) eines weißen Feststoffs, der für die weitere Umsetzung von ausreichender Reinheit war.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.10\text{--}4.04$  (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.37–2.32 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.34–1.10 (m, 24H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178.3, 75.3, 61.0, 45.9, 35.0, 30.9, 27.0, 26.9, 26.6, 23.1, 23.0, 22.62, 22.56, 20.0, 19.6, 14.7, 12.3$ .

**7/8/9** ( $n=11$ ): **6** ( $n=11$ ) wurde in Toluol mit einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure 48 h unter Rückfluß erhitzt; nach Vakuumdestillation (104–106 °C/ $1.8 \times 10^{-2}$  Torr) erhält man die isomeren Olefine in 93 % Ausbeute. Sie wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 8/2 getrennt. **8**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.21$  (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.08–3.96 (m, 2H), 2.98 (q,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.13–1.91 (m, 4H), 1.48–1.10 (m, 22H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.1, 138.0, 127.3, 59.9, 43.8, 26.8, 26.3, 25.1, 24.7, 24.6, 24.5, 24.2, 23.8, 22.5, 22.1, 16.6, 13.9$ .

**11b**: Die Verbindung wurde durch Vakuumdestillation (100 °C/ $1.8 \times 10^{-2}$  Torr) in 74 % Ausbeute erhalten, nachdem 18 mmol **8** ( $n=11$ ), gelöst in 18 mL Methanol, 24 h mit 30 mL einer 3 M methanolischen KOH-Lösung gerührt worden waren;

Tabelle 1. Pharmakologische Wirksamkeiten einiger Verbindungen mit mittleren Ringen im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen [a].

		5-LOX	COX-1	COX-2
	<b>11a</b>	2.9	35% Inhibition bei 10 $\mu\text{M}$	
	<b>11b</b>	< 10% bei 10 $\mu\text{M}$	3.15	
	<b>11c</b>	3.1	3.2	29
	<b>13a</b>	4.0	3.2	
	<b>13b</b>	< 10% bei 10 $\mu\text{M}$	nicht bestimmt	
	<b>15</b>	1.9	40	
	<b>16</b>	45% Inhibition bei 10 $\mu\text{M}$	< 10% bei 10 $\mu\text{M}$	
	<b>17</b>	48% Inhibition bei 10 $\mu\text{M}$	< 10% bei 10 $\mu\text{M}$	
Acetylsalicylsäure			6	
Ketoprofen			0.01	
Nordihydroguaiarsäure		0.6		
Indomethacin				200

[a] In-vitro-Tests,  $\text{IC}_{50}$  in  $\mu\text{M}$ .

Schmp. 69–70 °C (Pentan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.58 (s, 1H), 5.30 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 3.04 (q,  $J$  = 7 Hz, 1H), 2.12–1.91 (m, 5H), 1.50–1.12 (m, 18H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 181.8, 137.8, 128.1, 43.9, 27.0, 26.7, 25.4, 24.93, 24.88, 24.87, 24.5, 24.1, 22.7, 16.7.

**13b:** **11b** wurde in 1 M Lösung 6 h bei 3 bar und 55 °C in Ethylacetat mit 10 % Pd/C hydriert. Isoliert wurden 94 % weißer Feststoff, Schmp. 46–48 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.04 (s, 1H), 2.45–2.28 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.39–1.18 (m, 22H), 1.03 (d,  $J$  = 7 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 183.4, 42.3, 36.6, 27.1, 25.8, 24.5, 23.9, 23.7, 23.6, 23.2, 23.1, 22.3, 21.3, 13.4.

Eingegangen am 7. September 1995,  
veränderte Fassung am 1. März 1996 [Z 8374]

**Stichworte:** Cycloalkanone · Cyclooxygenase-Inhibitoren · Mittlere Ringe · Zinkverbindungen

- [1] Siehe beispielsweise M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1985**, 33, 1066; B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Compounds Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**; E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 762f.
- [2] a) S. Budavari, *The Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ, USA, **1989**; b) J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemie Lexikon*, Thieme, Stuttgart, **1989–1992**.
- [3] Siehe beispielsweise a) G. Hölzemann, *Kontakte (Merck)* **1991** (1), 3–12; *ibid.* **1991** (2), 55–63; b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244; c) J. Gante, *ibid.* **1994**, 106, 1780 bzw. **1994**, 33, 1699.
- [4] a) *Tetrahedron* **1993**, 49, 3433 ff. (Symposia-in-print No. 50); b) G. J. Moore, *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, 15, 124.
- [5] Zu COX- und LOX-Inhibitoren siehe J. Vane, *Nature* **1994**, 367, 215.
- [6] D. Picot, P. J. Loll, R. M. Garavito, *Nature* **1994**, 367, 243.
- [7] a) P. Gund, T. Y. Shen, *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1146; b) S. R. Wilson, W. Cui, J. W. Moskowitz, K. E. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4373; c) A. R. Leach, K. Prout, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 1193.
- [8] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117, zit. Lit.
- [9] Ce: T. Imamoto, K. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiyama, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904; Li/Mg: L. I. Zakharkin, I. M. Churilova, P. V. Petrovskii, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 863; siehe auch P. Ballester, A. Costa, A. Garcia-Raso, R. Mestres, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 21.
- [10] a) H. C. Brown, M. Gerstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2926; b) H.-J. Schneider, G. Schmidt, F. Thomas, *ibid.* **1980**, 105, 3556; c) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 769f.
- [11] COX-1-Tests wurden mit Thrombozyten aus humanem Frischblut, 5-LOX-Tests mit polymorphkernigen Leukozyten aus humanem Frischblut (K. Stolingwa, S. Baur, Diplomarbeiten, Fachhochschule Isny, **1995**), COX-2-Tests mit isoliertem rekombinantem Enzym (J. A. Mitchell, P. Akaraserenont, C. Thiemermann, R. J. Flower, J. R. Vane, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 11 693) durchgeführt.
- [12] G. Wilke (Studiengesellschaft Kohle mbH), DBP 1058987, **1959** [*Chem. Abstr.* **1961**, 55, 11435]; G. Wilke, P. W. Borner (Studiengesellschaft Kohle mbH), DBP 1075601, **1960** [*Chem. Abstr.* **1961**, 55, 13340].
- [13] S. Laufer, J. Augustin, G. Dannhardt, W. Kiefer, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1894, zit. Lit.
- [14] a) D. J. Pinto, W. J. Pitts, R. A. Copeland, M. B. Covington, J. Trzaskos, R. Magolda, *Med. Chem. Res.* **1995**, 5, 394, zit. Lit.; b) J. L. Masferrer, B. S. Zweifel, P. T. Manning, S. D. Hauser, K. M. Leahy, W. G. Smith, P. C. Isakson, K. Seibert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 3228, zit. Lit.

## Zweikernige Lanthanoidkomplexe als Katalysatoren für die Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat und von doppelsträngiger DNA\*\*

Kaliappa G. Ragunathan und Hans-Jörg Schneider\*

Die katalytische Hydrolyse von Phosphorsäureestern ist aus zwei extrem entgegengesetzten Gesichtspunkten von besonderem Interesse. Bildung und Zerfall von Phosphatbrücken in Nucleinsäuren ist eine der wichtigsten molekularen Grundlagen des Lebens. Als chemische Waffen gehören einige Phosphorsäureester zu den verhängnisvollsten Erfindungen der synthetischen Chemie; oft wird dabei aber vergessen, daß gerade Arylphosphate als Insektizide das Leben von Millionen bewahrt haben. Die vorliegende Veröffentlichung befaßt sich mit der Hydrolyse beider Arten von Phosphorsäureestern mit Hilfe neuer Katalysatoren.

Neuere Arbeiten, vor allem von Breslow<sup>[1]</sup>, Komiyama<sup>[2]</sup>, Morrow<sup>[3]</sup>, Chin<sup>[4]</sup> und ihren Mitarbeitern haben gezeigt, daß hochgeladene Kationen, besonders von Lanthanoiden, die Hydrolyse von Phosphorsäureestern sehr beschleunigen können<sup>[5]</sup>. Unsere Anstrengungen auf diesem Gebiet richten sich in erster Linie auf die Entwicklung von Liganden, welche genügend stabile Komplexe ergeben und die katalytische Effizienz erhöhen<sup>[6]</sup>. Die Gegenwart mehrerer Metallkationen kann zu erheblichen Beschleunigungen der Hydrolyse führen, sowohl in Enzymen als auch in synthetischen Analoga<sup>[7]</sup>. In neuester Zeit haben Chapman und Breslow<sup>[8]</sup> mit maßgeschneiderten zweikernigen Zinkkomplexen gezeigt, wie die katalytische Effektivität vom Abstand der Metallbindungszentren und von der Konformation der Spacer zwischen ihnen abhängt. Allerdings waren die beobachteten Geschwindigkeiten<sup>[9]</sup> mit UpU als DNA-Modell nur um etwa einen Faktor von zwei und mit Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (BNPP) um den Faktor 12 erhöht<sup>[8]</sup>. Andere Autoren haben über die Verwendung zweikerniger Metallkomplexe mit Peroxoliganden<sup>[10]</sup>, Zinkkomplexen für Dinucleotide<sup>[11]</sup>, und intramolekularen Komplexen mit Phosphonatoliganden<sup>[12]</sup> berichtet. Trogler et al.<sup>[13]</sup> fanden mit zweikernigen Imidazolkomplexen mit BNPP Beschleunigungen um den Faktor zwei; mit DNA wurde zwar Bindung jedoch keine Hydrolyse beobachtet. Wir berichten hier über zweikernige Lanthanoidkomplexe, welche mit BNPP RGK-Faktoren<sup>[9]</sup> (RGK = Reaktionsgeschwindigkeitskonstante) von bis zu 72 zeigen, sowie drastische Steigerungen gegenüber doppelsträngiger (ds) DNA.

Die Liganden **1** bis **4** wurden wie beschrieben<sup>[14]</sup> hergestellt und in wasserfreiem Methanol mit zwei Äquivalenten  $\text{EuCl}_3$  oder  $\text{PrCl}_3$  behandelt. Komplexe mit Nitrat-Ionen waren weitgehend unlöslich und fielen unmittelbar nach ihrer Herstellung aus, während die Verbindungen mit Chlorid-Ionen im Methanol löslich waren, und durch langsame Zugabe von Acetonitril ausgefällt wurden. Nach Waschen waren die Komplexe mit wenigen Ausnahmen analysenrein und zeigten dabei wie auch bei komplexometrischen Titrationen mit EDTA (nach Lösen bei pH 2, welcher dann auf pH 5.2 erhöht wurde) mit allen Liganden die

\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. K. G. Ragunathan  
FB Organische Chemie der Universität des Saarlandes  
D-66041 Saarbrücken  
Telefax: Int. + 681/302 4105  
E-mail: CH12hsvr@SBUSOL.RZ.UNI-SB.DE

\*\*] Supramolekulare Chemie, 58. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. K. G. R. dankt der Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. – 57. Mitteilung: H.-J. Schneider, F. Eblinger, J. Sartorius, J. Rammo, *J. Mol. Recogn.*, im Druck.