

Wiederholung dieses Verfahrens wurden die Nadeln abfiltriert (ca. 17.0 g) und aus 20 mL Wasser bei 75 °C (pH = 6.6) umkristallisiert. Man erhielt 10.0 g (36 %) des reinen Produkts. Das Lanthan(III)-haltige Analogon wurde mit Lanthannitrat nach der gleichen Vorschrift hergestellt.

Elementaranalyse: ber. (gef.) für  $(\text{NH}_4)_7\text{Na}_6[(\text{H}_2\text{O})_{36}\text{Ce}_{12}(\text{B}-\alpha\text{-AsW}_9\text{O}_{33})_{12}(\text{WO}_3)_4(\text{W}_2\text{O}_6)_3(\text{W}_2\text{CeO}_{18})_3]\cdot 175\text{H}_2\text{O}$ : N 2.23 (2.17), Na 0.31 (0.30), Ce 5.10 (5.27), As 2.05 (1.82), W 61.93 (61.73), H<sub>2</sub>O 8.65 (8.47); IR (KBr): 950 (s), 850 (vs), 785 (vs), 700 (vs), 617  $\text{cm}^{-1}$  (s). Kristallstrukturanalyse: Der Einkristall wurde unter Öl (um dem Verlust an Kristallwasser vorzubeugen) auf einen Glasfaden aufgebracht; Kristallabmessungen 0.28 × 0.28 × 0.36 mm;  $T = 173(2)$  K (Stickstoffstrom); Siemens-SMART-CCD-Einkristall-Diffraktometer ( $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung, Graphitmonochromator,  $\lambda = 0.71073$  Å); Reflexintensitäten einer Hemisphäre wurden bis zu einem  $2\theta_{\text{max}}$ -Wert von 46° gemessen (99.65 % Erfassung, 5.12 mittlere Redundanz);  $\omega$ -Scans; Lorentz- und Polarisationskorrektur. Es wurde eine empirische Absorptionskorrektur angewendet, die auf gemessenen Intensitäten äquivalenter Reflexe bei unterschiedlichen  $\phi$ - und  $\omega$ -Werten basierte ( $\mu = 22.196 \text{ mm}^{-1}$ ; min./max. Transmission 0.00026/0.00644); Zahl der gemessenen Reflexe: 157456, unabhängige Reflexe: 54241;  $R_{\text{int}} = 0.103$ ,  $R_{\text{sig}} = 0.069$ ; Raumgruppe  $Pnn2$ ;  $a = 38.993(2)$ ,  $b = 57.926(3)$ ,  $c = 18.0842(11)$  Å,  $V = 40847(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 3.432 \text{ Mg m}^{-3}$ ; Strukturlösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung gegen  $|F^2|$  unter Verwendung aller Reflexe;  $R_1 = 0.104$  für 49746 unabhängige Reflexe mit  $I > 2\sigma(I)$  und 2275 Parametern;  $R_w = 0.270$  für alle Reflexe; max. Restelektrodenichte 4.15  $\text{e} \cdot \text{Å}^{-3}$ ; Software: Siemens SMART, SAINT, SHELXTL [9]. Wasserstoffatome wurden nicht verfeinert. Wegen möglicher Fehlordenungen und der Anwesenheit von Schweratomen war es nicht möglich, zwischen H<sub>2</sub>O-Molekülen und Ammoniumionen zu unterscheiden. Gemäß der berechneten Bindungswertsummen [10] handelte es sich nur bei den an die Ceratome koordinierten H<sub>2</sub>O-Liganden um protonierte Sauerstoffatome. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-406326 angefordert werden.

Eingegangen am 20. Dezember 1996 [Z 9917]

**Stichworte:** Cer · Lanthanoide · Polyoxometallate · Supramolekulare Chemie · Wolfram

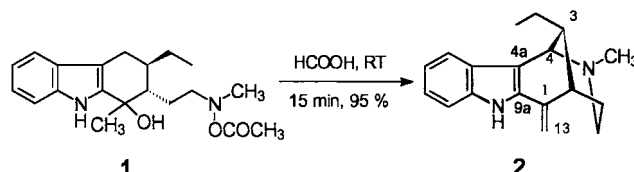
- [1] a) M. T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*, Springer, Berlin, 1983; b) V. W. Day, W. G. Klemperer, *Science* **1985**, 228, 533–541; c) M. T. Pope, A. Müller, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 56–70; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 34–48; d) *Polyoxometalates. From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity* (Hrsg.: M. T. Pope, A. Müller), Kluwer, Dordrecht, 1994; e) M. T. Pope in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry* (Hrsg.: R. B. King), Wiley, Chichester, 1994, S. 3361–3371; f) C. L. Hill, C. M. Prosser-McCarthy, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 143, 407–455; g) T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal.* **1996**, 41, 113–252.
- [2] B. Krebs, I. Paulat-Bösch, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, 38, 1710–1718.
- [3] R. Contant, A. Tézé, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 4610–4614; R. Contant, *Inorg. Synth.* **1990**, 27, 104–111.
- [4] a) A. Müller, E. Krickemeyer, S. Dillinger, H. Bögge, A. Proust, W. Plass, R. Rohlfing, *Naturwissenschaften* **1993**, 80, 560–564; b) S.-W. Zhang, G.-Q. Huang, M.-C. Shao, Y.-Q. Tang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 37–38; c) G.-Q. Huang, S.-W. Zhang, M.-C. Shao, *Polyhedron* **1993**, 12, 2067–2068; d) A. Müller, E. Krickemeyer, S. Dillinger, H. Bögge, W. Plass, A. Proust, L. Dloczik, C. Menke, J. Meyer, R. Rohlfing, *Z. anorg. allgem. Chem.* **1994**, 620, 599–619; e) A. Müller, J. Mol. Struct. **1994**, 325, 13–35; f) A. Müller, H. Bögge, E. Krickemeyer, S. Dillinger, *Bull. Acad. Sci. Pol. Chem.* **1994**, 42, 291–298; g) A. Müller, W. Plass, E. Krickemeyer, S. Dillinger, H. Bögge, A. Armitage, A. Proust, C. Beugholt, U. Bergmann, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 897–899; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 849–851; h) A. Müller, H. Reuter, S. Dillinger, *ibid.* **1995**, 107, 2505–2539 bzw. **1995**, 34, 2328–2361; i) D. Gatteschi, R. Sessoli, W. Plass, A. Müller, E. Krickemeyer, J. Meyer, D. Sölter, P. Adler, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1926–1934.
- [5] a) A. Müller, E. Krickemeyer, J. Meyer, H. Bögge, F. Peters, W. Plass, E. Diemann, S. Dillinger, F. Nonnenbruch, M. Randerath, C. Menke, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2293–2295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2122–2124; b) A. Müller, J. Meyer, E. Krickemeyer, E. Diemann, *ibid.* **1996**, 108, 1296–1299 bzw. **1996**, 35, 1206–1208; c) A. Müller, E. Diemann, B. Hollmann, H. Ratajczak, *Naturwissenschaften* **1996**, 83, 321–322; d) A. Müller, C. Beugholt, *Nature* **1996**, 383, 296–297.
- [6] Die Ionen  $[\text{As}_3\text{Ce}_2\text{W}_{29}\text{O}_{103}]^{17-}$  und  $[\text{As}_4\text{Ce}_2\text{W}_{40}\text{O}_{146}]^{28-}$  enthalten drei bzw. vier  $\text{AsW}_9\text{O}_{33}$ -Gruppen.
- [7] J. Iball, J. N. Low, T. J. R. Weakley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 2021–2024.
- [8] T. Yamase, H. Naruke, Y. Sasaki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 1687–1696.
- [9] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473; SHELXTL Structure Determination Software Programs (1990), Siemens Analytical X-ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA; SAINT Users Manual (1996), Version 4.050, Siemens Analytical X-ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA.
- [10] M. E. Brese, M. O'Keefe, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, 47, 192–197; I. D. Brown, D. Altermatt, *ibid.* **1985**, 41, 244–247.

## Über einen neuen kationischen Dominoprozeß zum (±)-Ulein

Monika H. Schmitt und Siegfried Blechert\*

Professor Ekkehard Winterfeldt zum 65. Geburtstag gewidmet

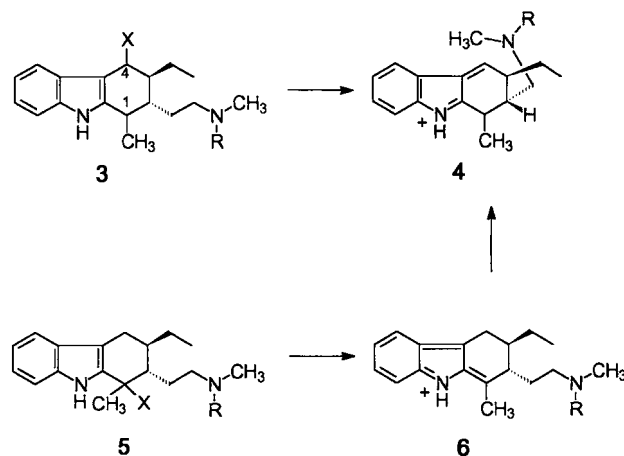
Dominoprozesse spielen in der organischen Synthese eine wichtige Rolle.<sup>[1]</sup> Dabei sind kationisch induzierte Prozesse sowohl in der organischen Synthese als auch in der Biosynthese von erheblicher Bedeutung. Wir berichten hier über eine neuartige kationische Kaskadenreaktion (Schema 1), die wir zur ste-



Schema 1. Kationisch induzierte Umsetzung von 1 zu Ulein 2.

reoselektiven Synthese des Uleins genutzt haben und die unter Umständen auch zum Aufbau von Strychnosalkaloiden interessant sein könnte.

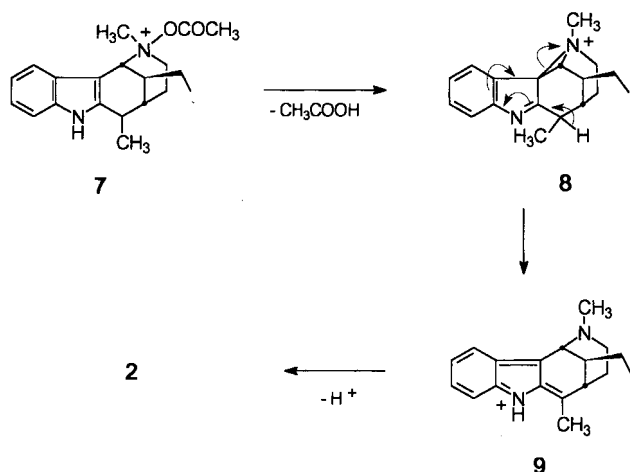
Für Uleinalkaloide wie Ulein 2, die wie Strychnosalkaloide ein Azocino[4,3-*b*]indolgerüst aufweisen, sind zahlreiche Synthesen bekannt.<sup>[2]</sup> Die meisten Konzepte, bei denen auf einer späten Stufe eine Carbocyclisierung (Bildung der C-1/C-9a- oder C-4/C-4a-Bindung) verwendet wird, liefern allerdings die 3-*epi*-Verbindungen. Zur Synthese von 2 planten wir deshalb eine Heterocyclisierung von der Rückseite der Ethylgruppe unter Ausbildung des Piperidinrings. Der Ringschluß sollte über ein Iminiumion des Typs 4 (Schema 2) erfolgen und damit die gewünschte Konfiguration an C-3 sicherstellen. Die Bildung eines solchen Kations könnte aus 3 durch Austritt einer geeigneten Fluchtgruppe X leicht möglich sein und wurde bei verwandten Systemen vielfach synthetisch genutzt.<sup>[3]</sup> Wir vermuteten, daß sich ein derartiges Iminiumion auch über eine Fluchtgruppe an C-1 (Ulein-Nomenklatur) bilden könnte. Das aus 5 herge-



Schema 2. Mögliche Wege zum vinylogenen Iminiumsalz 4.

[\*] Prof. Dr. S. Blechert, Dipl.-Chem. M. H. Schmitt  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin  
Telefax: Int. + 30/31423619  
E-mail: sibl@wap0105.chem.tu-berlin.de

stellte Kation **6** könnte durch eine Deprotonierungs-Protonierungs-Sequenz rascher zum thermodynamisch begünstigten **4** isomerisieren als mit einem Nucleophil reagieren. Eine positive Ladung an C-1 würde sich damit letztlich an C-4 befinden. Derartige Reaktionen wurden in der Indolchemie unseres Wissens bisher nicht beschrieben. Die Heterocyclisierung würde allerdings ein 1,13-Dihydroulein liefern. Zur Einführung der Doppelbindung sahen wir einen weiteren neuartigen kationisch induzierten Prozeß vor. Diese Reaktion sollte durch das *N*-Acyloxyammonium **7** (Schema 3) ausgelöst werden. Wegen



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung der C-1/C-13-Doppelbindung in **2** aus dem *N*-Acyloxyammonium **7**.

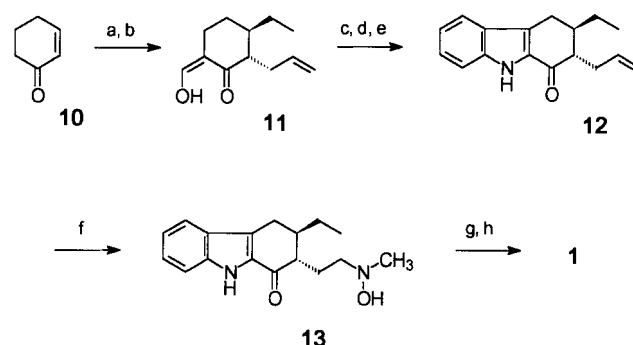
des geringen Abstandes zu C-4a und der günstigen Ausrichtung der  $\pi$ -Elektronen des Arens zum Stickstoffatom des Piperidinrings könnte eine intramolekulare Substitution zu **8** führen, das einen Dreiring und eine Imingruppe aufweist. Eine anschließende Fragmentierung zu **9** mit nachfolgender Tautomerisierung und Protonenverlust zum Vinylindol würde den Naturstoff liefern. Während also bei der ersten geplanten Reaktion ein Carbokation im „südlichen Molekülteil“ zu einer Reaktion im „nördlichen Teil“ führen sollte, würde nun umgekehrt ein kationisches Stickstoffzentrum im „nördlichen Bereich“ zur C-1/C-13-Doppelbindung führen. Um beide Prozesse miteinander zu verknüpfen, sollte das Ammoniumion **7** durch die zuvor beschriebene Cyclisierung gebildet werden.

Dieses auf den ersten Blick möglicherweise spekulative Synthesekonzept ließ sich problemlos verwirklichen. So reagiert das *O*-acylierte Hydroxylamin **1**, das bezüglich der Konfiguration an C-1 als Gemisch zweier Diastereomere eingesetzt wurde, bei Raumtemperatur mit Ameisensäure in kurzer Zeit zu ( $\pm$ )-Ulein **2** in hoher Ausbeute (Schema 1). Die spektroskopischen Daten von **2** stimmen mit denen des Naturstoffs überein.<sup>[4]</sup> Die Struktur wurde durch Vergleich mit einer authentischen Probe sichergestellt. Auf der Grundlage diverser Befunde halten wir als Mechanismus für die Uleinsynthese den in Schema 2 und 3 gemachten Vorschlag für plausibel; ein zweifelsfreier Beweis ist jedoch nicht gelungen. Wir haben versucht die Reaktion NMR-spektroskopisch zu verfolgen. Zwischenstufen lassen sich dabei nicht eindeutig nachweisen. Statt des tertiären Alkohols **1** kann auch die durch Wasserabspaltung sich leicht bildende *exo*-Methylenverbindung eingesetzt werden. Wir haben aus **2** durch Hydrierung mit Palladium auf Bariumsulfat und anschließende Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoesäure 1,13-Dihydroulein-*N*<sub>6</sub>-oxid hergestellt und NMR-spektroskopisch dessen Reaktion

mit Acetylchlorid verfolgt. Bei  $-40^\circ\text{C}$  entstand das Salz **7**-Cl, das sich oberhalb von  $-30^\circ\text{C}$  zu Ulein umsetzt. Intermediate sind ebenfalls nicht erkennbar. Mehrere Versuche, Hinweise auf radikalische Prozesse zu erhalten, waren erfolglos. Die Transformation **7**  $\rightarrow$  **2** verläuft wesentlich rascher als der gesamte Prozeß. Die Bildung des Aziridiniums ließ sich nicht eindeutig beweisen, sie erscheint uns allerdings auch nach den Ergebnissen von Experimenten mit *O*-acyliertem kationischem Ulein-*N*-oxid plausibel. Ionen des Typs **7** mit einer Doppelbindung zwischen C-1 und C-13 liefern Produkte einer nucleophilen Addition an C-13.

Der entwickelte Dominoprozeß enthält damit folgende Schritte: Bildung eines Benzylkations, mehrstufige Tautomerisierung, Cyclisierung zum Piperinderivat, Dreiringbildung, Fragmentierung und Tautomerisierung.

Die Synthese von **1** ist in Schema 4 dargestellt. Alle Verbindungen wurden vollständig charakterisiert. Ausgehend von Cyclohexenon **10** erhält man nach Michael-Reaktion und Abfang



Schema 4. a) 1. EtMgBr, CuI, Me<sub>2</sub>S, THF; 2. H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>Br, Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) (60%); b) NaH, Glyme, HCOOEt (95%); c) PhN<sub>2</sub>Cl (85%); d) HCOOH (86%); e) NaOMe, MeOH, RT, 12–14 d (99%); f) 1. OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, MTBE, H<sub>2</sub>O; 2. MeNHOH, NaCNBH<sub>3</sub>, *i*PrOH, pH = 6 (85%); g) MeLi, THF,  $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  (98%); h) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 3 h, RT (99%).

des Enolats durch Alkylierung<sup>[5]</sup> sowie anschließender Umsetzung mit Natriumhydrid und Ameisensäureethylester die *trans*-konfigurierte Hydroxymethylenverbindung **11** in guter Ausbeute.<sup>[6]</sup> Eine Japp-Klingemann-Reaktion mit nachfolgender Fischer-Indol-Synthese führt zum Tetrahydrocarbazol **12**.<sup>[7]</sup> Zwar geht im Zuge der Fischer-Indol-Synthese die *trans*-Konfiguration von **11** teilweise verloren, eine vollständige Isomerisierung zu **12** gelingt aber glatt mit Natriummethanolat in Methanol nach einer Reaktionszeit von ein bis zwei Wochen bei Raumtemperatur. Offensichtlich verzögert die konkurrierende Abspaltung des aciden NH-Protons und die geringe CH-Acidität des vinylogenen Amids die Isomerisierung zum thermodynamisch begünstigten *trans*-Produkt **12**. Die anschließende oxidative Spaltung der Doppelbindung mit katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und Natriumperiodat führt zum Aldehyd, der ohne weitere Reinigung unter reduktiven Bedingungen (Natriumcyanoborhydrid) mit *N*-Methylhydroxylamin bei pH 6 das Hydroxylamin **13** gibt. Nahezu quantitativ verlaufen die nachfolgende Addition von Methyllithium<sup>[8]</sup> an die Carbonylfunktion und die *O*-Acetylierung der Hydroxylamingruppe zum Tetrahydrocarbazol **1**.<sup>[9]</sup> Die Umsetzung von **13** zu Ulein **2** kann auch ohne chromatographische Reinigung der Zwischenstufen in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Durch die Anwendung einer neuartigen Reaktionskaskade ist die leicht einstellbare *trans*-Konfiguration des Tetrahydrocarbazols **13** zu einer insgesamt kurzen und stereoselektiven Synthese von Ulein

nutzbar. Dieses Beispiel demonstriert einmal mehr, daß der Einsatz von Dominoprozessen effiziente und kurze Synthesewege eröffnen kann.

### Experimentelles

2: 68.8 mg (0.2 mmol) **1** wurden in 5 mL Ameisensäure gelöst und 15 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch präparative Dünnschichtchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5,  $\text{NH}_3$ -Atmosphäre) wurden 54 mg (95%) ( $\pm$ )-Ulein **2** erhalten.

Eingegangen am 22. Januar 1997 [Z10021]

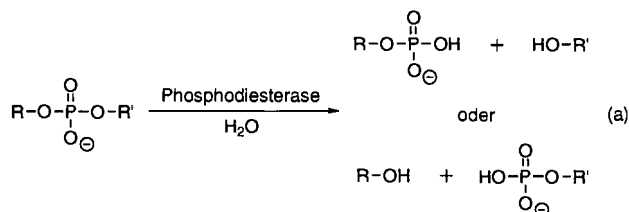
**Stichworte:** Carbazole • Dominoreaktionen • Kationen • Total-synthesen • Ulein

- [1] a) S. Blechert, R. Knier, H. Schroers, T. Wirth, *Synthesis* **1995**, 591; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131; c) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103; d) *ibid.* **1996**, 52, 11385.
- [2] J. Gracia, N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3939, zit. Lit.
- [3] Siehe z. B.: P. Magnus, N. L. Sear, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 70.
- [4] Ausgewählte spektroskopische Daten von **2**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $[\text{D}_5]\text{MeOH}$ , TMS):  $\delta$  = 8.30 (s, br., 1 H, NH), 7.55 (dd,  $J$  = 8, 1 Hz, 1 H, H-5), 7.35 (dd,  $J$  = 8, 1 Hz, 1 H, H-8), 7.18 (ddd,  $J$  = 8, 8, 1 Hz, 1 H, H-7), 7.09 (ddd,  $J$  = 8, 8, 1 Hz, 1 H, H-6), 5.27 (s, 1 H, H-13), 4.99 (s, 1 H, H-13'), 4.10 (d,  $J$  = 2 Hz, 1 H, H-4), 2.69 (dd, br.,  $J$  = 7.5, 2 Hz, 1 H, H-2), 2.48 (dd,  $J$  = 6.5, 2 Hz, 1 H, H-11), 2.29 (s, 3 H, H-12), 2.08 (m, 3 H, H-3, H-10, H-11'), 1.68 (ddm,  $J$  = 10, 2 Hz, 1 H, H-10'), 1.12 (dq,  $J$  = 7, 7 Hz, 2 H, H-14), 0.84 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H, H-15);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.5 (C, C-8a), 136.6 (C, C-4b), 135.3 (C, C-9a), 129.2 (C, C-4a), 122.7 (CH, C-6), 119.9 (CH, C-5), 119.4 (CH, C-7), 110.8 (CH, C-8), 108.1 (C, C-1), 107.1 (CH<sub>2</sub>, C-13), 56.6 (CH, C-4), 46.2 (CH, C-2), 45.8 (CH<sub>2</sub>, C-11), 44.2 (CH<sub>3</sub>, C-12), 39.3 (CH, C-3), 34.5 (CH<sub>2</sub>, C-10), 24.3 (CH<sub>2</sub>, C-14), 11.7 (CH<sub>3</sub>, C-15); HR-MS: ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ : 266.1783, gef.: 266.1783.
- [5] Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7609.
- [6] E. J. Corey, D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3070.
- [7] D. P. Chakraborty, A. Islam, P. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2728.
- [8] R. Bessellievre, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1981**, 37, 241.
- [9] Ausgewählte spektroskopische Daten von **1**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1 H, H-5), 7.29 (dd,  $J$  = 8, 1 Hz, 1 H, H-8), 7.13 (ddd,  $J$  = 8, 8, 1 Hz, 1 H, H-7), 7.07 (ddd,  $J$  = 8, 8, 1 Hz, 1 H, H-6), 3.15 (m, 1 H, H-13), 2.99 (dd,  $J$  = 16.5, 5 Hz, 1 H, H-4), 2.85 (m, 1 H, H-13'), 2.77 (s, 3 H, H-14), 2.22 (dd,  $J$  = 16.5, 10 Hz, 1 H, H-4'), 2.05 (s, 3 H, H-17), 1.76 (m, 4 H, H-2, H-3, H-12, H-12'), 1.40 (s, 3 H, H-15), 1.28 (m, 2 H, H-10, H-10'), 0.98 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H, H-11).

## Fluoreszenz-Reporter für Phosphodiesterase-Aktivität\*\*

Albrecht Berkessel\* und Rainer Riedl

Phosphodiesterasen katalysieren die Hydrolyse von Phosphorsäurediesterbindungen [Gl. (a)],<sup>[1]</sup> ihre bekanntesten Sub-

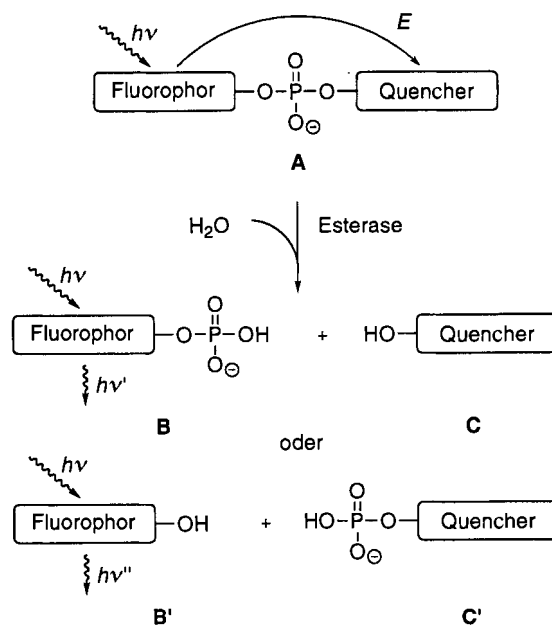


[\*] Prof. Dr. A. Berkessel, Dipl.-Chem. R. Riedl  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Neue Adresse:  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Greinstraße 4, D-50939 Köln  
Telefax: Int. + 221/470-5102  
E-mail: berkessel@uni-koeln.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

strate aus dem Bereich der Biochemie sind die Nucleinsäuren. Die gezielte Manipulation von genetischem Material („Gentechnologie“) wird über die sequenzspezifische Spaltung von DNA durch Restriktionsenzyme<sup>[2]</sup> erst ermöglicht. Diese stammen aus natürlichen Quellen und sind damit invariabel bezüglich ihrer katalytischen Eigenschaften und insbesondere bezüglich ihrer Basenerkennungsmuster (Zahl und Art der erkannten Basen). Wegen der extremen Bedeutung dieser Enzymklasse für die Biochemie und -technologie fehlt es nicht an Versuchen, „künstliche Phosphodiesterasen“ zu konstruieren.<sup>[3]</sup> Unabhängig vom Funktionsprinzip der Katalysatoren sind möglichst empfindliche Nachweismethoden zur Messung der Aktivität nötig. In den meisten Fällen wurden durch Hydrolyse freigesetzte Nitrophenole UV/Vis-spektroskopisch quantifiziert, oder es wurde die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie eingesetzt. Unser Ziel war es, eine einfache und wesentlich empfindlichere Fluoreszenzsonde für den Nachweis der Phosphodiesterase-Aktivität herzustellen. Wegen der hohen Empfindlichkeit der fluoreszenzanalytischen Methoden sollten Komponenten mit Phosphodiesterase-Aktivität auch in Substanzgemischen biologischen oder synthetischen Ursprungs nachzuweisen sein.

Die Funktionsweise der von uns untersuchten Reporter-Moleküle ist in Schema 1 dargestellt. Über eine Phosphorsäure-



Schema 1. Funktionsweise der Fluoreszenz-Reporter.

diesterbindung sind in A ein Fluorophor und ein Fluoreszenzlöcher in räumlicher Nähe positioniert. Das Absorptionsspektrum des Fluoreszenzlösers und das Emissionsspektrum des Fluorophors sollten dabei möglichst stark überlappen.<sup>[4]</sup>

Intaktes A fluoresziert nicht, da nach Anregung des Fluorophors rascher Energietransfer zum Fluoreszenzlöcher stattfindet.<sup>[4]</sup> Nach Spaltung der Phosphorsäurediesterbindung können sich die Spaltstücke B und C (oder B' und C') voneinander entfernen: Die Fluoreszenz wird nun nicht mehr intramolekular gelöscht.<sup>[4]</sup> Wir haben zwei derartige Fluoreszenzsonden (**1** und **2**) hergestellt: Als Fluorophor wirkt hier ein Naphthalinrest, als Fluoreszenzlöcher eine Azobenzoleinheit.

Da 4-Hydroxyazobenzol ( $\text{pK}_s$  = 8.20)<sup>[5]</sup> eine bessere Abgangsgruppe ist als 1-Naphthol ( $\text{pK}_s$  = 9.37)<sup>[6]</sup> oder 2-Naphthol ( $\text{pK}_s$  = 9.49),<sup>[6]</sup> sollten **1** und **2** zu 4-Hydroxyazobenzol