

des zehnkernigen „Eisenrades“ ermöglichte, ist bereits diskutiert worden.^[5] Die Wiederholungseinheit im Achtzehner-Rad besteht aus dieser gebogenen Baueinheit, an die an einem der beiden Enden noch der XDK-Ligand gebunden ist (Abb. 1, 2). Die mittlere Abweichung der 18 Eisenzentren von der besten berechneten durch sie verlaufenden Ebene beträgt 0.388 Å. Um den Beitrag der einzelnen Eisenzentren zur gesamten Biegung des Moleküls zu ermitteln, wurden die Eisenzentren auf diese Ebene projiziert und die Biegewinkel bestimmt. Die stärkste Biegung ist mit 32.8° am Fe3-Zentrum lokalisiert; sie ist mehr als doppelt so groß wie die an den Zentren Fe1 und Fe2 (12.4° bzw. 14.8°). Mit diesen Werten läßt sich Gleichung (2) befriedigend lösen.

$$6[180^\circ - \angle(\text{Fe1}-\text{Fe2}-\text{Fe3})] + 6[180^\circ - \angle(\text{Fe2}-\text{Fe3}-\text{Fe1}')] + 6[180^\circ - \angle(\text{Fe2}-\text{Fe1}-\text{Fe3}')] = 360^\circ \quad (2)$$

Die beiden Paare von Methoxidbrücken am Zentrum Fe3 ermöglichen eine viel stärkere Biegung als die drei Carboxylatbrücken an den Zentren Fe1 und Fe2. Beim Betrachten eines raumerfüllenden Modells der Struktur zeigt sich, daß das Molekül in der Mitte ein Loch mit einem Durchmesser von etwa 4 bis 5 Å hat. Wegen des XDK-Liganden ist die innere Oberfläche hydrophob; dies verhindert die Besetzung des Hohlraums durch Kationen, wie dies bei kleineren cyclischen Metallkomplexen ohne hydrophobe innere Oberfläche festgestellt wurde.^[12]

Anhand des molekularen Aufbaus von **1** wird die Möglichkeit unterstrichen, unsere Welt durch chemische Synthese mit ästhetischen Objekten zu bereichern.^[16] Erneut wurde die Neigung komplexer Moleküle deutlich, hochsymmetrische Strukturen zu bilden.

Experimentelles

Synthese von **1**: 0.05 g **2** [9] wurde mit 0.024 g (0.093 mmol, 2 Äquiv.) festem Et₄N(O₂CCH₃) · 4H₂O gemischt. 1 mL Methanol wurde zugegeben, so daß eine goldbraune Lösung entstand. Beim Zugabe von 8 µL (0.10 mmol, 2 Äquiv.) 1-Methylimidazol veränderte die Lösung ihre Farbe zu einem dunkleren Braun. Vorsichtiges Übersichten dieser Lösung mit Diethylether führte nach einigen Tagen zu großen, goldgelben, wohlgeformten Kristallen von **1** in ca. 10% Ausbeute. Die Kristalle sind gegenüber Solvensverlusten extrem empfindlich und zerfallen spontan, wenn sie Luft ausgesetzt werden. Die Elementaranalyse einer intensiv mit Argon gespülten Probe ergab folgende Werte: C 45.15, H 6.28, N 4.38, Fe 13.25. Ber. für 1 · 6Et₄N(NO₃) · 4H₂O: C 45.40, H 6.75, N 4.41, Fe 13.19. IR (Nujol, NaCl): ν = 1732, 1694, 1537, 1364, 1335, 1195, 1047, 958, 850 cm⁻¹. – Kristallstrukturanalyse: C₃₂₇H₅₂₂Fe₁₈N₂₀O₁₄₂, M_r = 8010.95, trigonal, Raumgruppe R $\bar{3}$ (hexagonale Aufstellung), a = b = 29.841(2), c = 41.085(6) Å, V = 31 684(6) Å³, Z = 3, F(000) = 12 684, λ = 0.71073 Å, T = 188(2) K, ρ(MoKα) = 0.681 mm⁻¹. Die Intensitäten wurden auf einem Siemens-SMART-CCD-System an einem goldgelben Kristall mit den Abmessungen 0.44 × 0.4 × 0.4 mm³ gemessen, der im Stickstoffstrom auf der Spitze einer Glaskapillare mit Paratone N festgeklebt worden war. Die Daten wurden bis zu einer Auflösung von 0.9 Å integriert. Von 45 106 Reflexen waren 10 145 unabhängig und 10 141 wurden zur Strukturverfeinerung verwendet. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und unter Verwendung des SHELXTL-Programmpakets verfeinert.^[17] Bei der Verfeinerung ließen sich alle Nichtwasserstoffatome lokalisieren. Die Wasserstoffatome wurden auf berechneten Lagen eingeführt. Zwölf Nichtwasserstoffatome des XDK-Liganden in der asymmetrischen Einheit waren fehlgeordnet und wurden nach Einführen eines geeigneten Modells verfeinert. Ebenso wurden Einschränkungen für die anisotropen Temperaturfaktoren für diese Atome verwendet. Ein Tetraethylammoniumion wurde ähnlich behandelt. Auch wurde ein Molekül Diethylether lokalisiert und dessen C- und O-Atome anisotrop verfeinert. Folgende R-Werte wurden erhalten: R₁ = 0.0628, wR₂ = 0.1893; max./min. Restelektronendichte: 0.622/–0.451 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100663“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).

Eingegangen am 13. August 1997 [Z10812]

Stichwörter: Cluster · Eisen · Festkörperstrukturen · Magnetismus · Übergangsmetalle

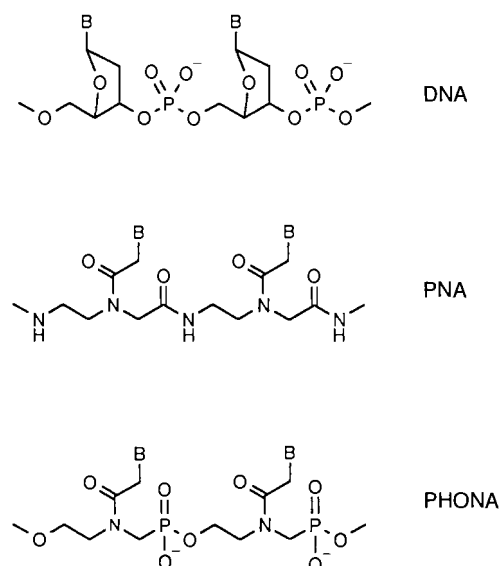
- [1] a) D. Gatteschi, A. Caneschi, L. Pardi, R. Sessoli, *Science* **1994**, *265*, 1054–1058; b) L. Thomas, F. Lionti, R. Ballou, D. Gatteschi, R. Sessoli, B. Barbara, *Nature* **1996**, *383*, 145–147; c) D. Gatteschi, A. Caneschi, R. Sessoli, A. Cornia, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 101–109.
- [2] a) R. J. Debus, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1102*, 269–352; b) S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 353–371; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 344–361.
- [3] A.-L. Barra, P. Debrunner, D. Gatteschi, C. S. Schulz, R. Sessoli, *Europhys. Lett.* **1996**, *35*, 133–138.
- [4] A. Lascialfari, D. Gatteschi, F. Borsa, A. Cornia, *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1997**, *55*, 14341–14349.
- [5] K. L. Taft, C. D. Delfs, G. C. Papaefthymiou, S. Foner, D. Gatteschi, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 823–832.
- [6] B. Grossmann, J. Heinze, E. Herdtweck, F. Köhler, H. Nöth, H. Schwenk, M. Spiegler, W. Wachter, B. Weber, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 384–386; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 387–389.
- [7] a) J. Rebek, Jr., L. Marshall, R. Wolak, K. Parris, M. Killoran, B. Askew, D. Nemeth, N. Islam, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7476–7481; b) L. Marshall, K. Parris, J. Rebek, Jr., S. V. Luis, M. I. Burguete, *ibid.* **1988**, *110*, 5192–5193.
- [8] Ringförmige Eisen-Schwefel-Cluster mit unterschiedlichen Wertigkeiten wurden beschrieben: J.-F. Yov, G. C. Papaefthymiou, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2691–2710.
- [9] S. P. Watton, A. Masschelein, J. Rebek, Jr., S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5196–5205.
- [10] C. Benelli, S. Parsons, G. A. Solan, R. E. P. Winpenny, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1967–1970; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1825–1828.
- [11] A. C. Rosenzweig, P. Nordlund, P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 409–418.
- [12] a) A. Caneschi, A. Cornia, S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 511–513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 467–469; b) A. Caneschi, A. Cornia, A. C. Fabretti, S. Foner, D. Gatteschi, R. Grandi, L. Schenetti, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1379–1387; c) G. L. Abbati, A. Caneschi, A. Cornia, A. C. Fabretti, D. Gatteschi, W. Malavasi, L. Schenetti, *Inorg. Chem.* **1997**, im Druck.
- [13] F. Le Gall, F. F. de Biani, A. Caneschi, P. Cinelli, A. Cornia, A. C. Fabretti, D. Gatteschi, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, im Druck.
- [14] D. M. Kurtz, Jr., *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 585–606.
- [15] a) E. Rentschler, D. Gatteschi, A. Cornia, A. C. Fabretti, A.-L. Barra, O. I. Shchegolkikhina, A. A. Zhdanov, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4427–4431; b) A. J. Blake, C. M. Grant, S. Parsons, J. M. Rawson, R. E. P. Winpenny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2363–2364.
- [16] R. Hoffmann, *Sci. Am.* **1993**, *268*(2), 66–73.
- [17] SHELXTL: Structure Analysis Program, 5. Aufl. Siemens Industrial Automation, Madison, WI, USA, **1995**.

PHONA-PNA-Cooligomere: Nucleinsäure-Mimetica mit interessanten Eigenschaften

Anusch Peyman,* Eugen Uhlmann, Konrad Wagner, Sascha Augustin, Caroline Weiser, David W. Will und Gerhard Breipohl

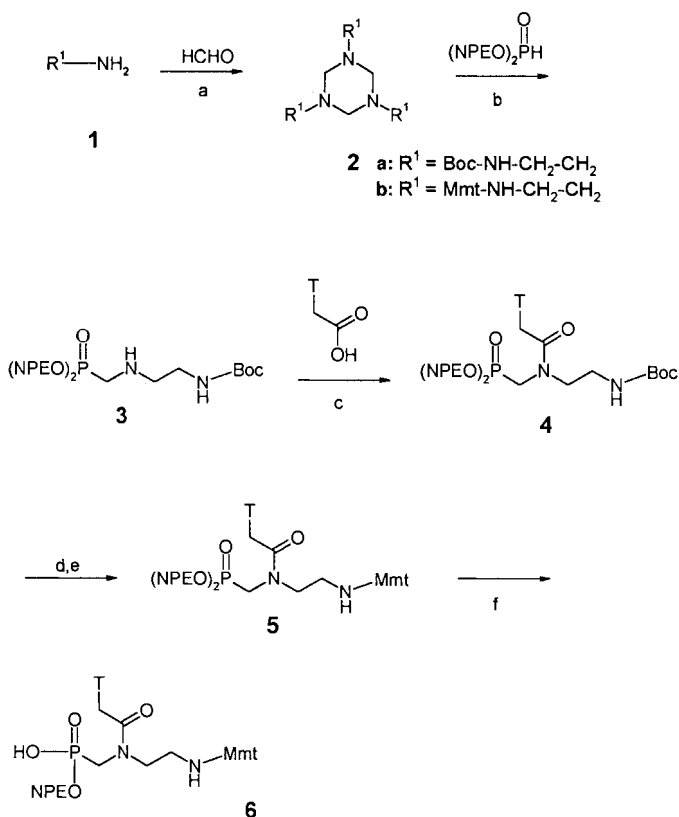
Oligonucleotid-Analoga sind für die Molekularbiologie und die Medizinische Chemie wegen ihres Einsatzes in der Diagnostik und der potentiellen Verwendung als Therapeutica von besonderem Interesse.^[1,2] PNAs sind Nucleinsäure-Mimetica, die statt des Zucker-Phosphat-Rückgrats ein N-(2-Aminoethyl)glycin-Gerüst aufweisen, mit dem die Nucleobasen über einen Methylencarbonyl-Linker verbunden sind (Schema 1).^[3–5] Die PNAs binden hervorragend an komplementäre DNA oder RNA,^[5] was zum Teil durch die fehlende negative Ladung bedingt ist. Dies führt aber auch zu schlechter Wasserlöslichkeit und unzulänglicher Zellaufnah-

[*] Dr. A. Peyman, Dr. E. Uhlmann, K. Wagner, S. Augustin, C. Weiser, Dr. D. W. Will, Dr. G. Breipohl
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt
Telefax: Int. + 69/331399
E-mail: anusch.peyman@hmrag.com



Schema 1. Strukturen von DNA, PNA und PHONA.

me.^[5,6] Die Einführung negativer Ladungen in PNAs gelingt durch die Synthese von PNA-DNA-Chimären^[7] oder mit einer weiteren Strukturvariante, den PHONAs (Schema 1),^[8] die sich formal von den PNAs ableiten lassen, indem man die Peptidbindung durch eine Phosphorsäureesterbindung ersetzt.

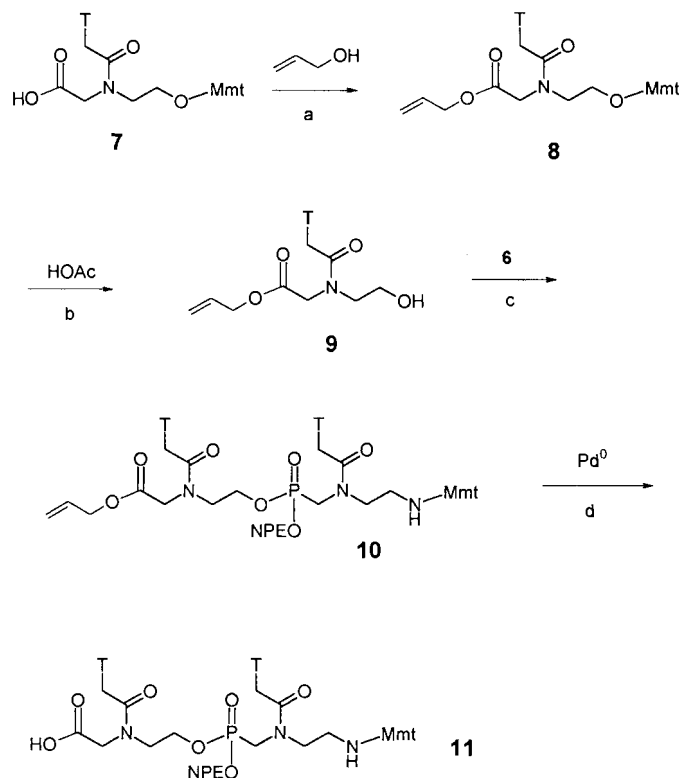


Schema 2. Synthese des PHONA-Monomers **6**; T = 1-Thymyl; a) 1.5 Äquiv. HCHO, Methanol, Raumtemperatur (RT), 1 h, 37%; b) 1 Äquiv. Phosphit, 2.5 h, 100°C, 23%; c) 1 Äquiv. 1-Thymylessigsäure, 3 Äquiv. *N*-Ethylmorpholin, 1.1 Äquiv. HATU^[13], DMF, 24 h, RT, 66%; d) 100proz. Trifluoressigsäure, 0–10°C, quantitativ; e) 1.1 Äquiv. MmtCl, 3 Äquiv. Diisopropylethylamin, 12 h, 0–5°C, quantitativ; f) 0.1 M Diazabicycloundecen (DBU) in Acetonitril, 24 h, 0°C, 77%.

Die Fülle der verfügbaren Nucleinsäure-Mimetica-Strukturen bietet dem Organiker die Möglichkeit, durch geschickte Kombination von Bausteinen, Oligomere mit maßgeschneiderten Eigenschaften zu synthetisieren. Da sich aber die Strukturen der jeweiligen Komplexe mit komplementärer DNA stark unterscheiden, wie etwa der Vergleich von DNA · DNA- und PNA · DNA-Duplexes zeigt,^[9] ist die Vorhersage der Bindungseigenschaften von chimären Molekülen mit großen Unwägbarkeiten behaftet. Im folgenden berichten wir über die Synthese und erste Befunde zu den Bindungseigenschaften alternierender PHONA-PNA-Oligomere, wobei wir uns zunächst auf Thymin als Nucleobase beschränken, da mit ihr keine weiteren Schutzgruppen für exocyclische Aminofunktionen erforderlich sind.

Zentraler Baustein für die Synthese der PHONA-PNA-Oligomere ist der Dimerblock **11** (siehe Schema 3), der mit der säurelabilen Monomethoxytrityl (Mmt)-Schutzgruppe für die Aminofunktion und der durch β -Eliminierung abspaltbaren 4-Nitrophenylethyl (NPE)-Schutzgruppe^[10] für die Phosphonsäure zwei orthogonale Schutzgruppen trägt. Die Synthese des Amino-PHONA-Bausteins **6** ist in Schema 2 dargestellt; sie verläuft weitgehend analog zur Synthese des entsprechenden Hydroxy-PHONA-Bausteins.^[8] Abweichend muß jedoch mit der *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Schutzgruppe für die Aminofunktion gearbeitet werden, die nach Ankopplung der Nucleobase gegen Mmt ausgetauscht wird. Die Addition des Phosphits an das Mmt-geschützte Imin **2b** statt an **2a** führte nicht zur gewünschten Phosphonsäure, da vermutlich freigesetztes Formaldehyd mit den beiden sekundären Aminogruppen reagiert.

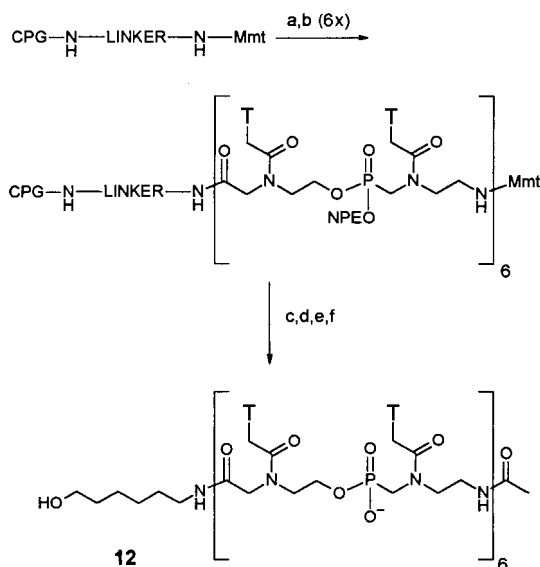
Der von *N*-(2-Hydroxyethyl)glycin abgeleitete Baustein **7**^[7b] (Schema 3) wird zunächst mit Allylalkohol verestert, und



Schema 3. Synthese des PHONA-PNA-Bausteins **11**; a) 2 Äquiv. Allylalkohol, 3 Äquiv. TSNT, Pyridin, 24 h, 0°C, 86%; b) 80proz. Essigsäure, 3 h, RT, quantitativ; c) 1 Äquiv. **6**, Pyridin, 4 Äquiv. TSNT, 14 h, 0°C, 65%; d) [Pd(PPh₃)₄], PPh₃, Diethylammoniumhydrogencarbonat, CH₂Cl₂, 1 h, 70%.

nach Abspaltung der Mmt-Schutzgruppe wird mit dem PHONA-Monomer **6** gekuppelt, wobei als Kondensationsreagens 3-Nitro-1-(*para*-toluolsulfonyl)-1*H*-1,2,4-triazol (TSNT)^[11] verwendet wird. Im Dimerblock **10** läßt sich der Allylester selektiv mit Pd⁰ spalten,^[12] ohne daß die Mmt- und NPE-Schutzgruppen verändert werden.

Der Aufbau der Oligomere erfolgt nun analog zur PNA-Synthese mit Aminohexylsuccinyl-CPG als festem Träger.^[7f] Im Synthesecyclus (Schema 4) wird die Mmt-Gruppe mit



Schema 4. Synthese des alternierenden PHONA-PNA-Oligomers **12**; LINKER: C(O)CH₂CH₂C(O)O(CH₂)₆. a) 80proz. Essigsäure, 3 h, quantitativ; b) zweimalige Kupplung mit 4 Äquiv. **11** (0.2 M Lösung in DMF), 8 Äquiv. *N*-Ethylmorpholin, 4 Äquiv. HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazol), 4 Äquiv. HATU^[13], 5 h, RT; 90%; c) 80proz. Essigsäure, 3 h, 100%; d) Essigsäureanhydrid, *N*-Methylimidazol, 10 min, RT; e) 0.5 M DBU in Acetonitril, 6 h, RT; f) konz. NH₃/H₂O, 12 h, RT. ES-MS (C₁₃₄H₁₈₅N₄₃O₆₂P): M_{ber.} 3576.04, M_{gef.} 3575.71.

80proz. Essigsäure abgespalten und der Dimerblock **11** mit HATU^[13] als Kondensationsreagens angebunden, wobei mit **11** in vierfachem Überschuß Kondensationsausbeuten von > 90% erzielt werden. Nach beendetem Aufbau wird der N-Terminus mit Acetanhydrid acetyliert und die NPE-Gruppen durch Behandlung mit 0.5 M DBU in Acetonitril entfernt. Das Oligomer **12** wird durch Behandlung mit konz. NH₃/H₂O vom Träger gespalten und durch Polyacrylamid-Gelelektrophorese gereinigt. **12** ist hervorragend wasserlöslich und wurde durch HPLC und Elektrospray-Massenspektrometrie charakterisiert, wobei eine Masse von 3575.7 gefunden wurde (berechnet: 3576.0).

Die Bindungseigenschaften des alternierenden PHONA-PNA-Cooligomers **12** wurden durch Hybridisierung an komplementäres (dA)₁₂ getestet. Das Hybrid zeigt beim Erhitzen einen sauberen Phasenübergang (Abb. 1); die Schmelztemperatur liegt bei 62.6 °C. Die Abkühlkurve verläuft, ähnlich wie bei den PNAs, mit deutlicher Hysterese, so daß hier die Schmelztemperatur 29.0 °C beträgt (Tabelle 1). Die Sequenzspezifität der Bindung wird durch das recht drastische Absinken der Schmelztemperatur bei Einführung einer Basenfehlpaarung in den komplementären DNA-Strang verdeutlicht: Nach Austausch von nur einem dA- gegen einen dG-Rest (→ **14**) beträgt T_m noch 52.3 °C, nach Austausch einer (dA)₂- gegen eine (dG)₂-Einheit (→ **15**) nur noch 39.5 °C und

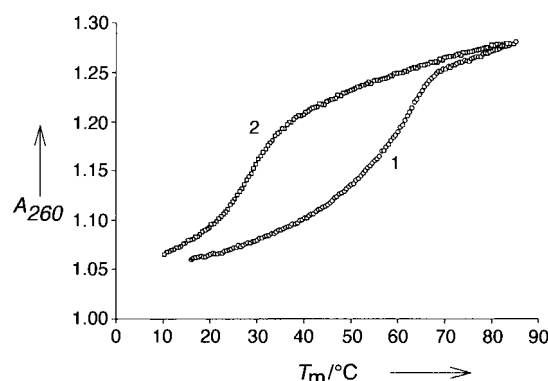


Abb. 1. UV-spektrometrische Bestimmung der Schmelztemperatur T_m des Hybrids aus (dA)₁₂ und **12** im Verhältnis 1:1 bei 270 nm; Puffer: 140 mM KCl, 10 mM NaH₂PO₄, 0.1 M EDTA, pH 7.4; Heiz/Kühlgeschwindigkeit: 1 K min⁻¹; 1: Heizkurve, T_m = 62.6 °C; 2: Kühlkurve, T_m = 29.0 °C.

nach Austausch zweier nicht benachbarter dA-Reste (→ **16**) gar nicht mehr als 36.9 °C. Im letzten Fall läßt sich beim Abkühlen der Phasenübergang nicht mehr deutlich nachweisen. Unter den gleichen Bedingungen ist die Schmelztemperatur des entsprechenden DNA · DNA-Duplex (dA)₁₂ · (dT)₁₂ 29.3 °C (Tabelle 1).

Der Vergleich mit dem Schmelzverhalten von DNA · DNA- und PNA · DNA-Komplexen (T_m des Komplexes aus PNA-T₁₀ und (dA)₁₀: 73 °C^[14]) zeigt, daß sich das PHONA-PNA-

Tabelle 1. Schmelztemperaturen T_m von **12** mit vollständig oder teilweise komplementärer DNA (Verhältnis 1:1; Puffer: 140 mM KCl, 10 mM NaH₂PO₄, 0.1 M EDTA, pH 7.4).

Strang 1	Strang 2	T _m [°C] [a]	T _m [°C] [b]
(dA) ₁₂ 13	12	62.6	29.0
(dA) ₅ dG(dA) ₅ 14	12	52.3	17.1
(dA) ₅ (dG) ₂ (dA) ₅ 15	12	39.5	15.0
(dA) ₃ dG(dA) ₃ dG(dA) ₄ 16	12	36.9	–
(dA) ₁₂ 13	(dT) ₁₂	29.3	29.0

[a] Beim Aufheizen. [b] Beim Abkühlen.

Cooligomer ähnlich dem PNA verhält. Die Vermutung, daß auch hier, wie bei den PNAs, tripelhelicale Strukturen gebildet werden, wurde durch die Messung eines Job-Plots^[15] bestätigt (Abb. 2, 2:1-Verhältnis von **12** zu (dA)₁₂). Zudem ist das Schmelzverhalten bei einem 1:1- und einem 2:1-Verhältnis von **12** zu (dA)₁₂ identisch, es verdoppelt sich lediglich die Absorptionsänderung beim Phasenübergang. Vermutlich

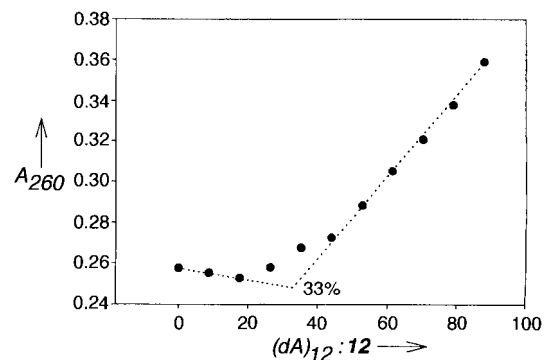


Abb. 2. Job-Plot (kontinuierliche Titration) der Wechselwirkung zwischen **12** und (dA)₁₂; UV-Absorption bei 260 nm gegen das Mol-Verhältnis (dA)₁₂ : **12** bei 20 °C, 500 mM NaCl, 10 mM HEPES, pH 7.5; vor jeder Messung wurde 2 h äquilibriert.

liegt also bei einem 1:1-Verhältnis die Hälfte des eingesetzten $(dA)_{12}$ in einem $(12)_2 \cdot (dA)_{12}$ -Komplex, die andere Hälfte in ungebundener Form vor. Die beim Abkühlen auftretende Hysterese läßt sich möglicherweise auf die Bildung des Duplex $12 \cdot (dA)_{12}$ zurückführen, was wiederum auf eine relativ langsame Geschwindigkeit der Tripelhelixbildung deuten würde.^[16]

Die hohe Schmelztemperatur von 62.6°C zeigt, daß die PHONA-PNA-Strukturübergänge nahezu störungsfrei verlaufen. Daß die Schmelztemperatur etwas niedriger ist als bei $(PNA)_2 \cdot DNA$ -Tripelhelices, läßt sich unschwer auf die Abstoßung der negativen Ladungen der Phosphonateinheiten zurückführen. Diese Ladungen bewirken auch, daß die bei den PNAs beobachtete Abhängigkeit der Schmelztemperatur von der Salzkonzentration weitgehend entfällt. Bei einem Pufferwechsel von 140 mM KCl auf 500 mM NaCl ändert sich die Schmelztemperatur nur unwesentlich ($T_m = 64.7^\circ\text{C}$).

Wir haben hier die Synthese neuer Nucleinsäure-Mimetica, der alternierenden PHONA-PNA-Cooligomere, vorgestellt. Ihr Verhalten beim Binden an komplementäre DNA kommt dem entsprechender PNAs sehr nahe, im Gegensatz zu diesen sind sie jedoch sehr gut wasserlöslich. Über die Synthese und das Bindungsverhalten gemischter Sequenzen sowie die Evaluierung von Zellgängigkeit und Stabilität unter biologischen Bedingungen werden wir getrennt berichten.

Eingegangen am 18. Juli 1997 [Z10698]

Stichwörter: Nucleinsäuren • Oligonucleotide • PNAs • Tripelhelices

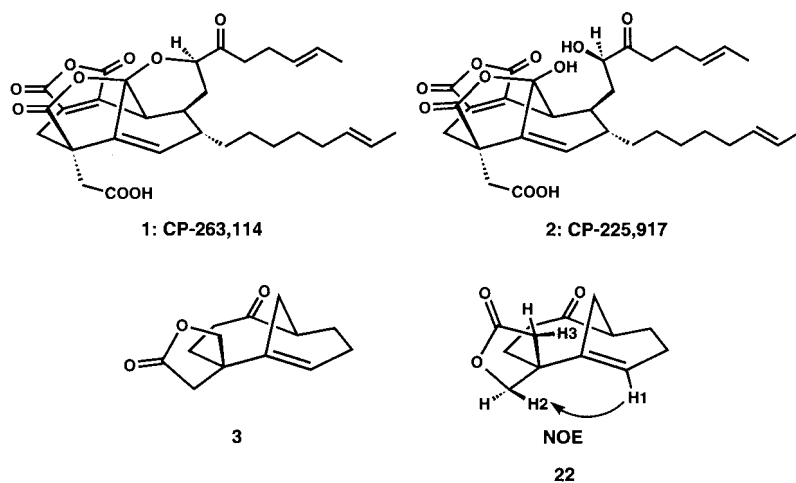
- [1] a) E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 543–584; b) A. De Mesmaker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 366–374; c) *Methods in Molecular Medicine: Antisense Therapeutics* (Hrsg.: S. Agrawal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **1996**; d) E. Uhlmann, A. Peyman, D. W. Will in *Encyclopedia of Cancer* (Hrsg.: J. R. Bertino), Academic Press, New York, **1997**, S. 64–81.
- [2] a) U. Englisch, D. Gauss, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 629–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 613–630; b) H. Shikata, N. Utsumi, H. Kuivaniemi, G. Tromp, *J. Lab. Clin. Med.* **1995**, 125, 421–432.
- [3] E. Uhlmann, A. Peyman in *Methods in Molecular Biology, Vol. 20: Protocols for Oligonucleotides and Analogs* (Hrsg.: S. Agrawal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **1993**, Kapitel 16, S. 355–389.
- [4] P. E. Nielsen, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1995**, 24, 167–183.
- [5] B. Hyrup, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 5–23.
- [6] J. C. Hanvey, N. J. Pepper, J. E. Bisi, S. A. Thomson, R. Cadilla, J. A. Josey, D. J. Ricca, F. Hassman, M. A. Bonham, K. G. Au, S. G. Carter, D. A. Bruckenstein, A. L. Boyd, S. A. Noble, L. E. Babiss, *Science* **1992**, 258, 1481–1485.
- [7] a) F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6823–6826; b) E. Uhlmann, D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, A. Rytte, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2793–2797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2632–2635; c) P. J. Finn, N. J. Gibson, R. Fallon, A. Hamilton, T. Brown, *Nucl. Acids Res.* **1996**, 24, 3357–3363; d) K. H. Petersen, D. K. Jensen, M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1119–1124; e) A. C. van der Laan, N. J. Meeuwenoord, E. Khyal-Yehesliely, R. S. Oosting, R. Brands, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 295–297; f) D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, J. Knolle, E. Uhlmann, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12069–12082.
- [8] a) A. Peyman, E. Uhlmann, K. Wagner, S. Augustin, G. Breipohl, D. W. Will, A. Schäfer, H. Wallmeier, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2797–2800; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2636–2638; b) A. Peyman, E. Uhlmann, G. Breipohl, H. Wallmeier (Hoechst AG), EP 0739898 A2, **1996**; c) A. C. van der Laan, R. Strömberg, J. H. van Boom, E. Kuyal-Yeheskiely, V. A. Efimov, O. G. Chakhmakcheva, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7857–7860.

- [9] M. Eriksson, P. E. Nielsen, *Nature Structural Biol.* **1996**, 3, 410–413.
- [10] E. Uhlmann, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1688–1703.
- [11] C. B. Reese, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3143–3179.
- [12] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 426–427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 436–437; Y. Hayakawa, M. Hirose, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5551–5555.
- [13] HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat: L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397–4398.
- [14] M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, R. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9677–9678.
- [15] T. L. Trapane, R. I. Hogrefe, M. A. Reynolds, L.-S. Kan, P. O. P. Ts'o, *Biochemistry* **1996**, 35, 5495–5508; P. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, 9, 113–134.
- [16] M. C. Griffith, L. M. Risen, M. J. Greig, E. A. Lesnik, K. G. Sprankle, R. H. Griffey, J. S. Kiley, S. M. Freier, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 831–832.

Ein neuartiger Zugang zum zentralen Gerüst von CP-225,917 und CP-263,114**

Kyriacos C. Nicolaou,* Maarten H. D. Postema, Neil D. Miller und Guang Yang

Die natürlich vorkommenden Verbindungen CP-263,114 **1** und CP-225,917 **2** zeichnen sich durch eine faszinierende molekulare Struktur,^[1] wichtige biologische Eigenschaften und einen interessanten Wirkmechanismus^[2] aus. Unter pharmazeutischen Gesichtspunkten sind diese Substanzen als Inhibitoren der Squalen-Synthase und der Farnesyl-Transferase bedeutsam, insbesondere in Hinblick auf eine Absenkung des Cholesterinspiegels und die Chemotherapie. Die Verbindungen wurden aus einer nichtidentifizierten Pilzspe-



[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. M. H. D. Postema, Dr. N. D. Miller, Dr. G. Yang
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom The Skaggs Institute for Chemical Biology und von den National Institutes of Health (USA) gefördert. Wir danken Dr. Dee H. Huang und Dr. Gary Siuzdak für die Hilfe bei den NMR-spektroskopischen und den massenspektrometrischen Untersuchungen.