

- [7] R. T. Batey, R. P. Rambo, J. A. Doudna, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2472–2491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2326–2343.
- [8] A. R. Ferre-D'Amare, K. Zhou, J. A. Doudna, *J. Mol. Biol.* **1998**, *279*, 621–631.
- [9] E. Westhof, B. Masquida, L. Jaeger, *Fold. Des.* **1996**, *1*, R78–R88.
- [10] P. Brion, E. Westhof, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1997**, *26*, 113–137.
- [11] J. H. Cate, A. R. Gooding, E. Podell, K. Zhou, B. L. Golden, A. A. Szewczak, C. E. Kundrot, T. R. Cech, J. A. Doudna, *Science* **1996**, *273*, 1696–1699.
- [12] J. H. Cate, A. R. Gooding, E. Podell, K. Zhou, B. L. Golden, C. E. Kundrot, T. R. Cech, J. A. Doudna, *Science* **1996**, *273*, 1678–1684.
- [13] A. V. Hill, *J. Physiol. (London)* **1910**, *40*, iv.
- [14] J. H. Cate, R. L. Hanna, J. A. Doudna, *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 553–558.
- [15] M. Costa, F. Michel, *EMBO J.* **1995**, *14*, 1276–1285.
- [16] L. Jaeger, F. Michel, E. Westhof, *J. Mol. Biol.* **1994**, *236*, 1271–1276.
- [17] M. Costa, F. Michel, *EMBO J.* **1997**, *16*, 3289–3302.
- [18] P. Gornicki, F. Baudin, P. Romby, M. Wiewiorowski, W. Kryzosiak, J. P. Ebel, C. Ehresmann, B. Ehresmann, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1989**, *6*, 971–984.
- [19] H. Moine, B. Ehresmann, C. Ehresmann, P. Romby in *RNA Structure and Function* (Hrsg.: R. W. Simons, M. Grunberg-Manago), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, **1998**, S. 77–116.
- [20] F. Walter, A. I. H. Murchie, D. M. J. Lilley, *Biochemistry* **1998**, *37*, 17629–17636.
- [21] C. Massire, E. Westhof, *J. Mol. Graph. Model.* **1999**, *16*, 197–205; C. Massire, E. Westhof, *J. Mol. Graph. Model.* **1999**, *16*, 255–257.
- [22] C. Massire, C. Gaspin, E. Westhof, *J. Mol. Graphics* **1994**, *12*, 201–206.

Erster künstlicher Koffeinrezeptor – ein neues Konzept zur Komplexierung alkylierter Oxopurine**

Siegfried R. Waldvogel,* Roland Fröhlich
und Christoph A. Schalley

Professor Richard R. Schmidt zum 65. Geburtstag gewidmet

Molekulare Erkennung und spezifische Reaktionen mit Signalwirkung können zu neuartigen Sensoren führen.^[1] Besonders interessant ist die Detektion kleiner, biorelevanter Moleküle, die im täglichen Leben allgegenwärtig sind. Alkylierte Oxopurine wie Koffein **1**, Theophyllin oder Theobromin sind die am häufigsten konsumierten Alkaloidwirkstoffe.^[2]

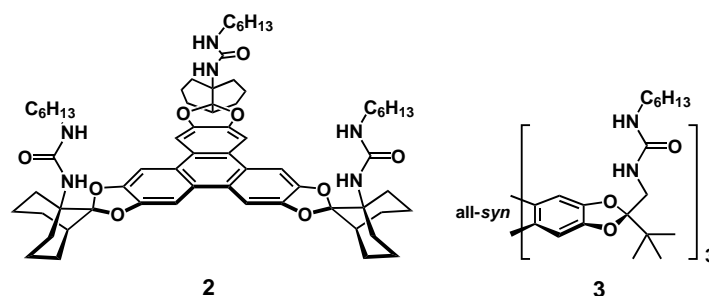
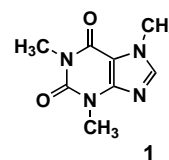
[*] Dr. S. R. Waldvogel, Dr. R. Fröhlich
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49)251-83-39772
E-mail: waldvog@uni-muenster.de

Dr. C. A. Schalley
The Scripps Research Institute, La Jolla (USA), und Universität Bonn (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der chemischen Industrie (Liebig-Stipendium für S.R.W. und C.A.S.) und von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina/BMBF (Postdoktoranden-Stipendium für C.A.S.) unterstützt. Wir danken besonders Prof. Dr. Julius Rebek, Jr., für die fruchtbaren Diskussionen und die Unterstützung in diesem Projekt.

Naturstoffe wie das Catechin^[3] oder die Cyclodextrine^[4] vermögen Koffein sowie Theobromin relativ unspezifisch über hydrophobe Wechselwirkungen zu binden. Der maßgeschneiderte Rezeptor von Kelly et al. für die strukturell verwandte Harnsäure nutzt ausschließlich Wasserstoffbrücken zur Bindung des Substrats.^[5] Eine Ausweitung dieses Prinzips der molekularen Erkennung in zwei Dimensionen ist nicht auf **1** anwendbar.

Wir stellen hier ein neues Konzept zur Komplexierung von alkylierten Oxopurinen vor. Unsere Rezeptoren **2** und **3** nutzen die dritte Dimension und umgreifen das Substrat als C₃-symmetrische Klammer (Schema 1). Das neuartige Re-

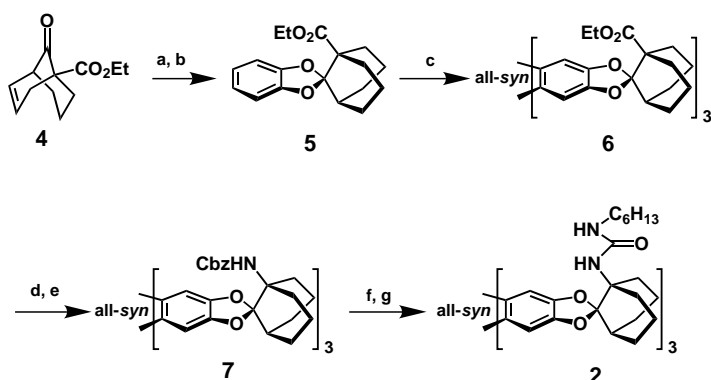


Schema 1. Funktionalisierte Triphenylenketale: der starre Rezeptor **2** und der flexible **3**.

zeptorsystem verwendet als Rückgrat trifunktionalisierte Triphenylenketale.^[6] Die Kombination von drei in einem Abstand von 11 Å angeordneten orientierten funktionellen Gruppen und einer elektronenreichen aromatischen Fläche in der Mitte ermöglicht die Komplexierung von C₃- bzw. pseudo-C₃-symmetrischen Gästen. Besonders geeignet sind elektronenarme Gastmoleküle, da neben spezifischen Wasserstoffbrückenbindungen auch eine Donor-Acceptor-Wechselwirkung möglich ist. Während die Methylgruppen von Koffein eine Wechselwirkung mit dem Rezeptor von Kelly et al. verhindern würden, passen diese bei unserem System genau in die Freiräume zwischen den Ankergruppen.

Der starre Rezeptor **2** mit seinen bicyclischen Spiroketal-einheiten wurde aus der leicht zugänglichen Verbindung **4** aufgebaut (Schema 2).^[7] Die Produkte der Standardreaktionen können durch Kristallisation getrennt werden und sind somit gut zugänglich. Schlüsselschritt ist die oxidative Trimerisierung der Brenzcatechinketale mit MoCl₅.^[6] Aufgrund der starren Molekülstruktur gelingt die Trennung der Isomere problemlos. Eine chromatographische Reinigung der Verbindungen **2** und **7** ist zweckmäßig.^[8, 9] Der flexible Rezeptor **3** wurde analog synthetisiert.

Zunächst wurde die Wirt-Gast-Wechselwirkung von Rezeptor und Koffein in Lösung untersucht. Eine NMR-Titration bestätigte die 1:1-Stöchiometrie des supramolekularen Aggregats und lieferte eine Komplexbildungskonstante von 35600 M⁻¹, was einer Bindungsenergie von etwa 6 kcal mol⁻¹ entspricht.^[10] Die über Verdünnungsexperimente zuvor bestimmten Dimerisierungskonstanten wurden bei der Ermittlung der Bindungskonstanten berücksichtigt.^[11]



Schema 2. Synthese des starren Rezeptors **2**. a) **4** (Mischung der Doppelbindungsisomere), Brenzcatechin, TsOH, Wasserabscheider, Toluol, 86 %; b) H_2 , Pd/C, 100 %; c) MoCl_5 , CH_2Cl_2 , dann Trennung der Isomere, 18 %; d) $t\text{BuOK}$, THF, H_2O ; e) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, NEt_3 , DMF, dann Benzylalkohol, 49 %, bezogen auf **6**; f) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, THF; g) Hexylisocyanat, CH_2Cl_2 , 65 %, bezogen auf **7**. Cbz = Benzyloxycarbonyl, Ts = $p\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$.

Bei der ^1H -NMR-Titration von **2** mit Koffein verändern sich die Lagen der Signale der proximalen und der distalen (d.h. der zur Triphenyleneinheit näheren bzw. von dieser weiter entfernt befindlichen) N-H-Protonen unterschiedlich stark (Abbildung 1). Das Signal der proximalen N-H-Pro-

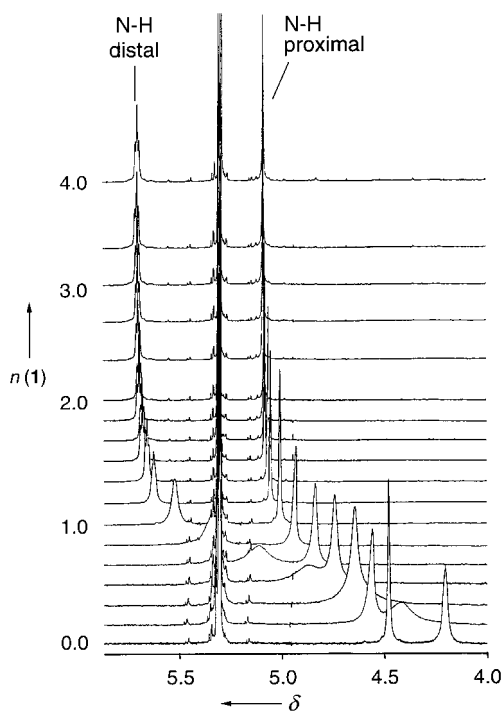


Abbildung 1. ^1H -NMR-Titration von **2** mit Koffein (N-H-Bereich). $n(1)$ = Zahl der Äquivalente an Koffein **1**.

tonen wird nur wenig verschoben (+0.6 ppm), das der distalen hingegen sehr stark (+1.5 ppm). Dies lässt auf eine wesentliche Beteiligung der distalen N-H-Funktionen an Wasserstoffbrückenbindungen schließen, während die proximalen Amidprotonen wohl nur unwesentlich zur Wasserstoffverbrückung beitragen. Nach Zugabe von einem Äquivalent Koffein knicken die Titrationskurven ab und die N-H-

Signale verschieben sich bei weiterer Zugabe nur noch unwesentlich, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Rezeptor **2** mit Koffein einen 1:1-Komplex bildet, bei dem das Koffeinmolekül zwischen den Harnstoffgruppen festgehalten wird und nicht durch bloße π - π -Stapelung, π -Donor- π -Acceptor- oder hydrophobe Wechselwirkungen auf der Unterseite des Rezeptors gebunden wird.^[10]

Ein Vergleich der Bindungseigenschaften der Rezeptoren **2**, **3** und **7** bei der Komplexierung von Koffein (Tabelle 1) zeigt eine klare Überlegenheit des starren Rezeptors **2**. Sind

Tabelle 1. Komplexbindungskonstanten K .

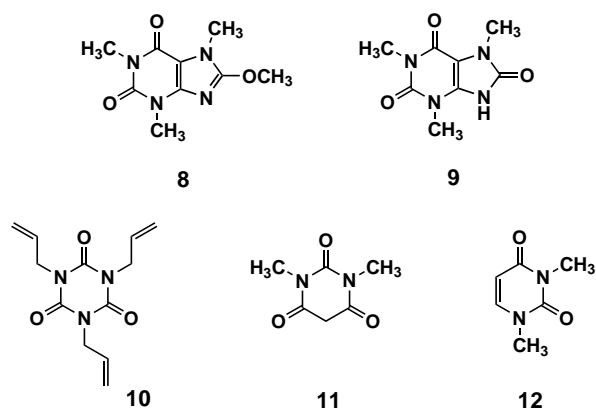
Nr.	Rezeptor	Substrat	K [M^{-1}]
1	2	1	$35\,600 \pm 2000$
2	3	1	170 ± 50
3	7	1	$< 10 \pm 5$
4	2	8	9240 ± 220
5	2	9	— ^[a]
6	2	10	1240 ± 115
7	2	11	420 ± 70
8	2	12	130 ± 50

[a] Nicht bestimmbar, da **9** unlöslich in CD_2Cl_2 ist.

die Ankergruppen für die Wasserstoffbrückenbindung wie in **2** präorganisiert, so ist die Bindungskonstante um einen Faktor von mehr als 200 höher als bei der flexiblen Verbindung **3**. Der Wirt **7** wechselwirkt nur äußerst schwach mit Koffein, was bestätigt, dass die proximalen N-H-Funktionen bei der Bindung von Koffein von geringer Bedeutung sind. Dieses Ergebnis ist auch in Einklang mit der beobachteten Kreuzung der Signallagen für die proximalen und distalen Amidprotonen bei der Titration. Die Ergebnisse dieser NMR-Experimente werden durch die massenspektrometrische Analyse der Koffein-Rezeptor-Komplexe und den IR-spektroskopische Nachweis der sich bildenden H-Brücken untermauert.

Durch Variation des Substrats bei der Komplexbildung mit **2** lässt sich der geometrische Anspruch des Substrats untersuchen. Die Komplexbierungskonstante von 8-Methoxykoffein **8**^[12] ist bereits niedriger, da die Methoxygruppe die Wasserstoffbrückenbindung zur Harnstoffgruppe des Rezeptors stört. 1,3,7-Trimethylharnsäure **9**^[12] bindet stark an **2**, eine Quantifizierung ist jedoch aufgrund der schlechten Löslichkeit von freiem **9** in CD_2Cl_2 nicht möglich. Die Zugabe von etwa einem Äquivalent **2** zu einer Suspension von **9** führt allerdings spontan zu einer klaren Lösung, ein deutlicher Hinweis für die Bindung des Substrats an den Rezeptor. N,N',N'' -Triallylcyanursäure **10** ging aufgrund lokalisierter Amidbindungen und einer geringen Ausdehnung des planaren Systems nur eine schwache Dispersionswechselwirkung ein. Diese ist noch schwächer, wenn ein Stickstoffatom durch eine Methylengruppe ersetzt wird (**11**), die die coplanare Anordnung von Substrat und Rezeptor stört. In N,N' -Dimethyluracil **12** sind nur noch zwei Acceptorgruppen vorhanden. Das Substrat trägt der Symmetrie des Rezeptors nicht mehr Rechnung und die Affinität zum Rezeptor sinkt.

Durch temperaturabhängige NMR-Spektroskopie wurde der Bindungsmodus in Lösung aufgeklärt. Wird ein Gemisch



aus dem Rezeptor **2** und zwei Äquivalenten Koffein in CD_2Cl_2 auf 196 K abgekühlt, so tritt im ^1H -NMR-Spektrum jeweils ein Signalsatz für komplexiertes und freies Koffein auf. Die Komplexierung des Koffeins bricht die C_3 -Symmetrie des Rezeptors und führt bei tiefer Temperatur zu einer Aufspaltung der Signale. So lassen sich erwartungsgemäß sechs Signale für die Harnstoffprotonen identifizieren. Die Triphenylen-Protonen sind ebenfalls aufgespalten.

Beim Einengen einer Lösung von Koffein und **2** in Methanol bildeten sich Kristalle, die für eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse tauglich waren (Abbildung 2).^[13] Die Festkörperstruktur spiegelt ein Komplexierungsverhalten

wider, das dem in Lösung ähnelt. Die drei distalen Harnstoffprotonen bilden dabei Wasserstoffbrückenbindungen zum Koffeinmolekül. Wie die Festkörperstruktur zeigt, ist das Koffeinmolekül für den Rezeptor etwas zu klein und deshalb neigen sich die bicyclischen Reste der Spiroketale um $11-15^\circ$ in Richtung auf die Triphenyleneinheit. Dadurch sind die proximalen N-H-Funktionen auf die Triphenyleneinheit gerichtet und können somit nur schwach mit dem Koffeinmolekül wechselwirken. Der Abstand zwischen den coplanaren aromatischen Ebenen beträgt 3.42 \AA , was optimal für eine Donor-Acceptor-Wechselwirkung sein sollte. Mit kürzeren Alkylketten als *n*-Hexyl war es uns nicht möglich einen Rezeptor-Koffein-Komplex zu erhalten, dessen Festkörperstruktur ermittelt werden konnte. Die Hexylketten müssen im Festkörper gepackt werden. Dazu knicken zwei Reste platzsparend ab, während die verbleibende Alkylkette die Symmetrie bricht und so eine Vorzugsrichtung resultiert. Fehlgeordnetes Koffein wird nicht beobachtet. Es war uns sogar möglich die Wasserstoffbrückenbindungen zu lokalisieren.^[14] Die gefundenen Werte sind im typischen Bereich.

Auf der Grundlage starrer funktionalisierter Triketale von Hexahydroxytriphenylen können neuartige Rezeptoren aufgebaut werden, die alkylierte Oxopurine selektiv erkennen. Die Bindungssituation im Komplex mit Koffein in Lösung konnte direkt spektroskopisch betrachtet werden. Mit der Festkörperstruktur ergibt sich ein mit den übrigen Ergebnissen konsistentes Bild der Bindung des Gastmoleküls.

Eingegangen am 3. Februar 2000 [Z14639]

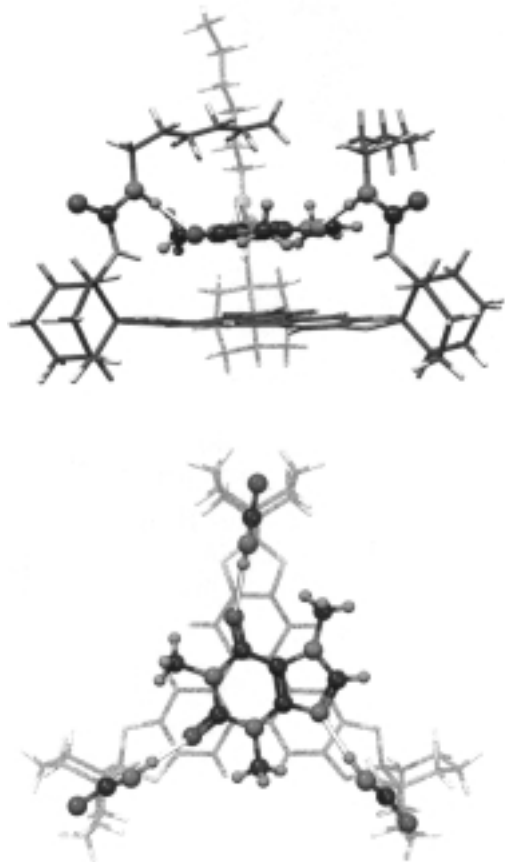


Abbildung 2. Struktur des Wirt-Gast-Komplexes aus **2** und Koffein im Kristall. Seitenansicht (oben) und Aufsicht (unten); das Koffeinmolekül und die bindenden Gruppen sind jeweils als Kugelstabmodell dargestellt.

- [1] U. E. Spichiger-Keller, *Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications*, WILEY-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] N. H. Woodward, *Teas of the World*, Macmillan, New York, **1980**.
- [3] Y. Cai, S. H. Gaffney, T. H. Lilley, D. M. Magnolato, R. Martin, C. M. Spencer, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1990**, 2197–2209, zit. Lit.
- [4] H. O. Ammar, M. Ghorab, S. A. El-Nahas, S. M. Omar, M. M. Ghorab, *Pharmazie* **1996**, *51*, 42–46.
- [5] T. R. Kelly, M. P. Maguire, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6549–6551; T. R. Kelly, M. T. Bilodeau, G. J. Bridger, C. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2485–2488.
- [6] S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3515–3517.
- [7] A. C. Cope, M. E. Synerholm, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *72*, 5228–5232; E. W. Colvin, W. Parker, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5764–5766.
- [8] Alle neuen Verbindungen wurden analysenrein ($\text{C, H, N} \pm 0.4\%$) erhalten.
- [9] **2**: Schmp. 198°C ; ^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 25°C , TMS): $\delta = 0.78$ (t, $^3J(\text{H,H}) = 7 \text{ Hz}$, 9H, CH_3), 1.06–1.18 (m, 24H), 1.64–1.73 (m, 12H), 2.12–2.31 (m, 21H), 2.78–2.88 (m, 12H), 4.51 (breit, 3H, N-H distal), 4.71 (s, 3H, N-H proximal), 7.82 (s, 6H, Triphenylen); ^{13}C -NMR (150.8 MHz, CD_2Cl_2 , 25°C , TMS): $\delta = 14.15, 21.45, 22.91, 26.94, 28.68, 30.44, 31.89, 34.77, 38.51, 40.51, 57.77, 101.94, 122.37, 124.97, 147.97, 157.85$.
- [10] Die Bindungskonstanten wurden mit dem Programm Specfit durch Anpassung an die durch NMR-Titrations ermittelten Titrationskurven bestimmt: Specfit Version 2.12, Spectrum Software Associates, Chapel Hill, NC, USA; H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbühler, *Talanta* **1986**, *33*, 943, zit. Lit. Der angegebene Fehler beruht auf dem beschriebenen Verfahren; Mehrfachbestimmungen deuten auf eine sehr gute Reproduzierbarkeit mit geringer Streuung. Die 1:1-Stöchiometrie wurde außerdem über eine Job-Plot-Analyse belegt.

- [11] Die Rezeptoren neigen nur sehr schwach zur Selbstaggregation. Aus Verdünnungsreihen wurden mit dem Programm Specfit die Dimerisierungskonstanten ermittelt. Diese Konstanten wurden im Modell für die Anpassung zur Ermittlung der Bindungskonstanten berücksichtigt. Der Einfachheit halber wurde eine Aggregation zu höheren Aggregaten nicht berücksichtigt. Nimmt man Trimere mit in das Modell auf, so ändert das nichts an der sehr guten Übereinstimmung zwischen der gemessenen und der rechnerisch angepassten Titrationskurve.
- [12] Synthese der Substrate: **8**: R. C. Huston, W. F. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1356–1358; **9**: E. Fischer, *Ann.* **1882**, 215, 253–320.
- [13] Röntgenstrukturanalyse des Komplexes aus **2** und Koffein: $C_{74}H_{100}N_{10}O_{11} \cdot 3.5 CH_3OH$, $M_r = 1417.79$, leicht gelber Kristall, $0.5 \times 0.35 \times 0.25$ mm, $a = 13.596(1)$, $b = 13.794(1)$, $c = 22.979(1)$ Å, $\alpha = 80.09(1)$, $\beta = 82.40(1)$, $\gamma = 67.41(1)^\circ$, $V = 3909.2(4)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.204$ g cm⁻³, $\mu = 0.83$ cm⁻¹, Absorptionskorrektur mit dem Programm SORTAV ($0.971 \leq T \leq 0.992$), $Z = 2$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 198$ K, ω - und φ -Scans, 22410 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin \theta)/\lambda] = 0.59$ Å⁻¹, 13700 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.033$) und 8862 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 911 verfeinerte Parameter, $R = 0.094$, $wR^2 = 0.267$, max./min. Restelektronendichte 1.09/–0.69 e Å⁻³ in der Nähe der Solvatmoleküle, Fehlordnung in diesen mit geometrischen Constraints verfeinert, Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen aus der Differenz-Fourier-Rechnung, die übrigen geometrisch berechnet und alle als reitende Atome verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-139021“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] Wasserstoffbrücken zwischen den distalen N-H-Funktionen und dem Koffeinmolekül: C2-O...H-N: 1.95 Å, 0.96 Å, 171°; C6-O...H-N: 2.26 Å, 0.73 Å, 161°; N9...H-N: 1.96 Å, 1.01 Å, 176°.

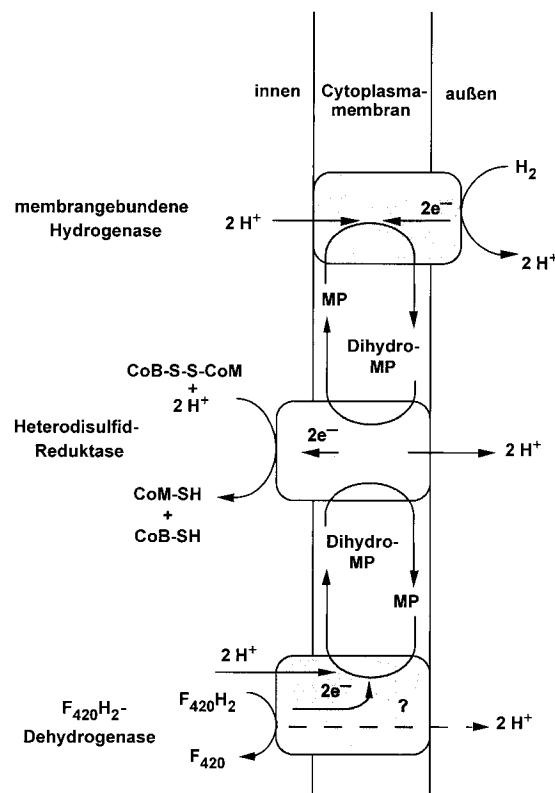
Methanophenazin: Struktur, Totalsynthese und Funktion eines neuartigen Cofaktors aus methanogenen Archaea**

Uwe Beifuss,* Mario Tietze, Sebastian Bäumer und Uwe Deppenmeier

Professor Sir Alan R. Battersby zum 75. Geburtstag gewidmet

Methanogene Organismen gehören zum Reich der Archaea und unterscheiden sich deutlich von den Eukarya und Bacteria.^[1] Die ubiquitär verbreiteten methanogenen Archaea sind strikt anaerobe Organismen, die bevorzugt in

Sedimenten von Gewässern sowie im Pansen von Wiederkäuern vorkommen. Sie stehen am Ende der anaeroben Nahrungskette und wandeln einfache Substrate wie Wasserstoff/Kohlendioxid, Ameisensäure, Methanol, Methylamine und Essigsäure in Methan um, das anschließend unter aeroben Bedingungen oxidiert werden kann und damit dem Kohlenstoff-Kreislauf wieder zugeführt wird. Aufgrund zivilisatorischer Einflüsse ist der Gehalt der Atmosphäre an Methan, das zu den Treibhausgasen zählt, während der letzten 100 Jahre deutlich angestiegen.^[2] An der Bildung des Methans durch methanogene Archaea sind zahlreiche außergewöhnliche Enzyme und ungewöhnliche Cofaktoren beteiligt. Methyl-S-CoM, die zentrale Zwischenstufe aller methanogenen Stoffwechselwege, wird unter dem katalytischen Einfluss der Methyl-CoM-Reduktase reaktiv zu Methan demethyliert.^[3] Die beiden hierfür benötigten Elektronen entstammen CoB-SH und führen zur Bildung eines Heterodisulfids (CoB-S-S-CoM) aus CoB-SH und CoM-SH.^[4] Ein energiekonservierender Schritt im Stoffwechsel methylotropher methanogener Organismen ist die Reduktion von CoB-S-S-CoM (Schema 1).^[5] Am membrangebundenen Elektronentransfer von



Schema 1. Modell des membrangebundenen Elektronentransfers von *Methanosarcina mazei* Gö1. CoM-SH = Coenzym M; CoB-SH = Coenzym B; F_{420} = Coenzym F_{420} ; $F_{420}H_2$ = reduzierte Form des Coenzym F_{420} ; MP = Methanophenazin; Dihydro-MP = reduzierte Form von Methanophenazin.

Methanosarcina mazei Gö1 sind zwei vor kurzem entdeckte, protonentranslozierende Enzymsysteme, die H_2 :Heterodisulfid-Oxidoreduktase und die $F_{420}H_2$:Heterodisulfid-Oxidoreduktase, beteiligt.^[6] Der Elektronentransport von $F_{420}H_2$ auf CoB-S-S-CoM wird durch eine $F_{420}H_2$ -Dehydrogenase ver-

[*] Priv.-Doz. Dr. U. Beifuss, Dipl.-Chem. M. Tietze
Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9660
E-mail: ubeifuss@gwdg.de

Dipl.-Biol. S. Bäumer, Priv.-Doz. Dr. U. Deppenmeier
Institut für Mikrobiologie und Genetik der Georg-August-Universität
Grisebachstraße 8, 37077 Göttingen (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 416; Sachbeihilfen De 488/6-1 und De 488/4-2) sowie vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Dr. J. Paust und Dr. H. Jaedicke (BASF AG, Ludwigshafen) sowie Dr. R. K. Müller (Hoffmann-La Roche Ltd., Basel) danken wir für großzügige Chemikalienspenden.