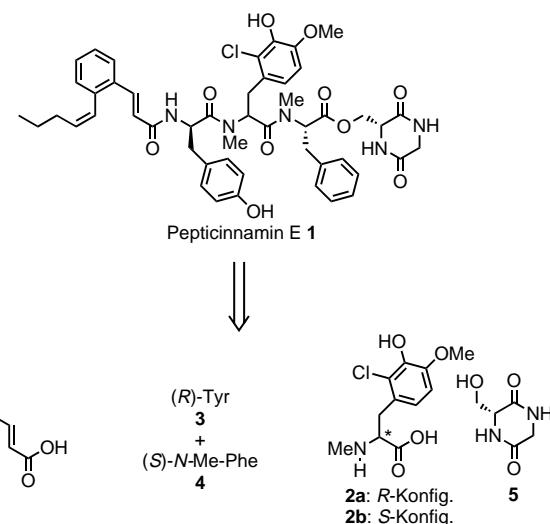


Synthese und In-vitro-Evaluierung des Ras-Farnesyltransferase-Inhibitors Pepticinnamin E^{**}

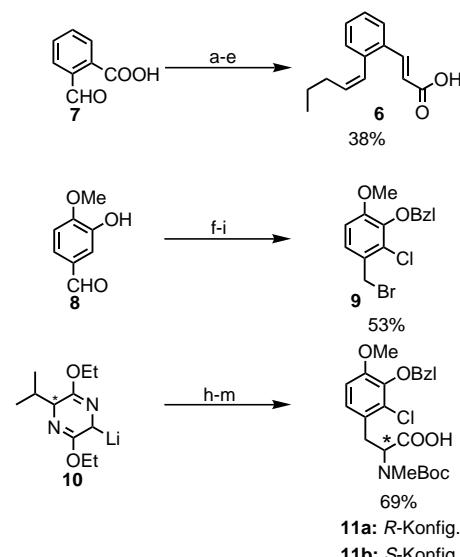
Klaus Hinterding, Patrizia Hagenbuch, Janos Rétey* und Herbert Waldmann*

Ras-Proteine, S-farnesylierte plasmamembrangebundene Proteine, sind entscheidend an der zellulären Transduktion mitogener Signale beteiligt.^[1] Punktmutationen in den *ras*-Genen werden bei ca. 40% aller Tumore gefunden, bei einigen der Hauptkrebsarten, wie Darm-, Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs, sogar in mehr als 80% aller Fälle.^[2] Für die Ausübung ihrer signaltransduzierenden Funktion im normalen und transformierten Zustand müssen die Ras-Proteine farnesyliert sein; nichtfarnesyliertes Ras befindet sich im Cytosol und ist daher inaktiv.^[2, 3] Die gezielte Inhibition der Ras-Farnesylierung wurde daher als vielversprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Antitumor-Wirkstoffe angesehen.^[2, 4, 5] Neuere Erkenntnisse^[5] legten dann jedoch nahe, daß die Inhibitoren der Protein-Farnesyltransferase (PFT) ihre unterdrückende Wirkung auf das Wachstum transformierter Zellen^[6] auch durch das Verhindern der Farnesylierung anderer Proteine ausüben,^[7] die zugehörigen intrazellulären Angriffspunkte konnten aber noch nicht eindeutig identifiziert werden. Für das Studium dieser biologischen Prozesse und die Entwicklung neuer Therapeutika sind daher alternative Farnesyltransferase-Inhibitoren von besonderer Bedeutung. Ein großes Interesse besteht vor allem an modular aufgebauten Inhibitoren, deren Struktur sich rasch mit kombinatorischen Verfahren variieren läßt.^[8] Darüber hinaus wurden Bisubstratanaloga, die sowohl den Farnesylrest als auch das Peptidsubstrat imitieren, als besonders vielversprechend erkannt,^[9] bislang sind jedoch nur wenige Inhibitoren dieses Typs verfügbar. Das aus *Streptomyces*-Arten isolierte Pepticinnamin E **1** (Schema 1) ist ein natürlicher PFT-Inhibitor,^[10] der diese Voraussetzungen erfüllen könnte. Wir berichten hier von der Synthese beider Diastereomere dieses ungewöhnlichen peptidischen Naturstoffs (die absolute Konfiguration der zentralen, nichtproteinogenen Aminosäure war nicht bekannt) sowie von der Evaluierung ihrer PFT-inhibierenden Eigenschaften unter Verwendung einer rekombinanten Protein-Farnesyltransferase.

Die retrosynthetische Analyse von Pepticinnamin E führte nach der Spaltung der Amid- und Esterbindungen zu den Aminosäuren **2–4**, zum Diketopiperazin **5** und zur (Pentenylphenyl)acrylsäure **6** (Schema 1). Die Säure **6**^[11] wurde aus dem käuflichen Aldehyd **7** aufgebaut (Schema 2). Hierfür



Schema 1. Retrosynthese von Pepticinnamin E **1**.



Schema 2. Synthese der Pepticinnamin-E-Fragmente **6**, **9**, **11a** und **11b**.
 a) MeI, K₂CO₃, Aceton, 76%; b) Ph₃P=C₆H₅, THF, -100 °C, 84%, d.r. = 92:8; c) LiAlH₄, THF, 97%; d) PCC, CH₂Cl₂, 96%; e) CH₂(COOH)₂, Pyridin, Piperidin, 70%; f) Cl₂, CH₂Cl₂, 68%; g) BzLBr, K₂CO₃, DMF, 93%; h) NaBH₄, MeOH, dann H₂O, 99%; i) CBr₄, PPh₃, Et₂O, 85%; j) 9, THF, -78 °C, 85%, d.r. = 95:5; k) 0.5 N HCl, THF, dann Boc₂O, NEt₃, MeOH, 88%; l) LiOH, THF, H₂O, 99%; m) NaH, MeI, THF, 96%. BzL = Benzyl, PCC = Pyridiniumchlorochromat.

wurde zunächst der Methylester hergestellt und eine *cis*-selektive Wittig-Reaktion zum Alken angeschlossen. Die Überführung des Esters in den Benzaldehyd gelang durch eine zweistufige Reaktion, an die eine vollständig *trans*-selektive Knoevenagel-Kondensation mit Malonsäure zur gewünschten (Pentenylphenyl)acrylsäure **6** angeschlossen werden konnte.

Die Synthese der nichtproteinogenen Aminosäuren **11a** und **11b** in jeweils enantiomerenreiner Form gelang mit dem Bislactimether-Verfahren nach Schöllkopf^[12] (Schema 2). Hierfür wurde in einer vierstufigen Reaktionsfolge das Benzylbromid **9** aus dem Phenol **8** hergestellt. Zunächst wurde der Chlorsubstituent durch Behandeln mit flüssigem

[*] Prof. Dr. J. Rétey, Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. K. Hinterding, Dipl.-Chem. P. Hagenbuch,
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-608-4825
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Land Baden-Württemberg gefördert. Wir danken Prof. F. Tamanoi für die zur Expression der PFT benötigten Gene.

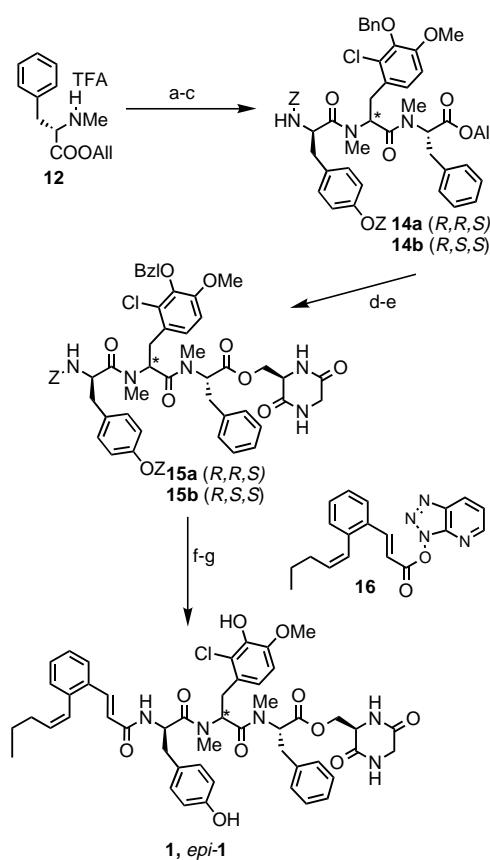
Chlor in Dichlormethan regioselektiv an der sterisch gehinderten *ortho*-Position eingeführt, was das 1,2,3,4-tetrasubstituierte Aren lieferte. Nach Schützen des Phenols als Benzylether gelang die Reduktion des Aldehyds zum Benzylalkohol, der mit dem Appel-Reagens zum Benzylbromid **9** umgesetzt wurde. Die Alkylierung des lithiierten Bislactimethers **10** ergab eine Ausbeute von 85 % mit einem Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 95:5. Das chirale Auxiliar wurde nach Spaltung des Bislactimethers und Maskieren der freien Aminogruppen als *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Urethan chromatographisch abgetrennt. Verseifung des Ethylesters mit Lithiumhydroxid und selektive *N*-Methylierung des Boc-Urethans schlossen die Synthese der beiden Enantiomere der gewünschten Aminosäure (**11a** und **b**) ab.

Zur Synthese der beiden Epimere des zentralen Tripeptids (**14a** und **b**) wurde die jeweilige (*R*)- oder (*S*)-Aminosäure **11a** bzw. **b** zunächst an das Phenylalaninderivat **12** gekuppelt, und nach Abspaltung der Boc-Gruppe wurde die Aminosäurekette mit Bis(benzylloxycarbonyl)-geschütztem Tyrosin **13** zu **14a** oder **14b** verlängert (Schema 3). Nach Pd⁰-vermittelter selektiver Spaltung der Allylestergruppe am C-Terminus wurde dort das Diketopiperazin **5** angeknüpft. Während mehrere etablierte Methoden zur Synthese von Estern^[13] hier

nur wenig zufriedenstellende Ergebnisse lieferten, erwies sich die Aktivierung der Alkoholfunktion von **5** unter Mitsunobu-Bedingungen^[14] als sehr vorteilhaft. Die drei Benzylschutzgruppen der so erhaltenen Ester **15a** und **b** wurden in einem Schritt durch palladiumkatalysierte Hydrogenolyse abgespalten und die dabei freigesetzte Aminogruppe selektiv mit dem als 7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol(HOAt)-Ester aktivierten Zimtsäurederivat **16** zum Naturstoff **1** bzw. zu dessen Diastereomer *epi*-**1** acyliert. Ein Vergleich der Retentionszeiten bei der HPLC mit vier verschiedenen Laufmitteln, der ¹H-NMR-Spektren (500 MHz) sowie der spezifischen Drehungen der hergestellten Verbindungen mit den für eine authentische Probe des Naturstoffs^[15] erhaltenen Referenzdaten belegte, daß die zentrale Aminosäure von Pepticinnamin E die *S*-Konfiguration hat.

Die Inhibition der Ras-Farnesyltransferase wurde mit einem In-vitro-Test untersucht, bei dem fluorimetrisch der enzymkatalysierte Farnesylyltransfer von Farnesylpyrophosphat (FPP) auf ein 5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonyl(Dansyl)-markiertes Peptidsubstrat (Gly-Cys-Val-Leu-Ser, GCVLS) gemessen wird.^[16] Als Enzym wurde eine auf dem Plasmid pT7-7 codierte und im *Escherichia coli*-Stamm BL21^[17] überexprimierte, rekombinante Ras-Farnesyltransferase aus *Saccharomyces cerevisiae* verwendet.^[18] In diesem Expressionssystem gewährleistet der virale, aus dem Bakteriophagen T7 stammende Promotor ϕ 10 eine hohe Transkriptionseffizienz; eine effiziente Translation wird durch eine Ribosomenbindungsstelle (RBS, auch als Shine-Dalgarno-Sequenz bezeichnet) vor dem Startcodon erreicht. Darüber hinaus ist die Transkription nicht von der bakteriellen, sondern von der viralen T7-Polymerase abhängig, deren Gen ins Genom der *E. coli*-BL21-Zellen integriert ist. Zur Expression der Farnesyltransferase wurden die Gene *dpr1* und *ram2*, die die beiden Untereinheiten dieses heterodimeren Enzyms codieren, aus den Hefezügen YEP13 bzw. YEP24 isoliert^[18] und durch ortsspezifische PCR-Mutagenese (PCR = Polymerasekettenreaktion) jeweils eine Schnittstelle für die Restriktionsendonuklease *Nde*I eingeführt. Diese Schnittstelle enthält das Startcodon und gewährleistet bei der späteren Klonierung den korrekten Abstand zur Shine-Dalgarno-Sequenz, wodurch sich die in einen Vektor inserierten Fremdgene im richtigen Leseraster befinden. Beide Gene wurden jeweils über diese Schnittstelle einzeln in ein pT7-7-Plasmid kloniert. Da dieser Vektor nur ein Resistenzgen (Gen für Ampicillinresistenz, *amp*^r) enthält, kann zur Expression nur ein einziges, rekombinantes Plasmid benutzt werden, das die beiden gewünschten Gene enthält. Daher wurde aus dem pT7-7/*dpr1*-Plasmid die Gensequenz samt RBS herausgeschnitten (\rightarrow *dpr1* + RBS), das pT7-7/*ram2*-Plasmid geöffnet und das Fragment *dpr1* + RBS inseriert. Das so erhaltene Plasmid (Abb. 1) wurde in *E. coli*-BL21-Zellen transformiert und die rekombinanten Bakterien zur Expression verwendet.

Die Auswertung der kinetischen Daten nach Lineweaver und Burk (Abb. 2) ergab, daß es sich bei dem Naturstoff um einen kompetitiven Inhibitor sowohl bezüglich des Peptidsubstrats als auch bezüglich des FPPs handelt. Die ermittelten *K_i*- und *K_M*-Werte sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zusätzlich wurden die *IC₅₀*-Werte von Pepticinnamin E **1**, seinem Dia-



Schema 3. Synthese von Pepticinnamin E **1**. a) **11a** oder **11b**, EDC, HOAt, DMF, 81 % für (*S,S*) (77 % für (*R,S*)); b) HCl, Et₂O, quant.; c) Z-(*R*)-Tyr-Z **13**, EDC, HOAt, DMF, 75 % (77 %); d) [Pd(PPh₃)₄], Morphin, CH₂Cl₂, 89 % (88 %); e) DEAD, PPh₃, **5**, DMF, 53 % (55 %); f) H₂, Pd/C, HOAc, EtOH; g) **16**, DMF, 31 % (33 %) über zwei Stufen. DEAD = Diethylazodicarboxylat, EDC = *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, Z = Benzylloxycarbonyl.

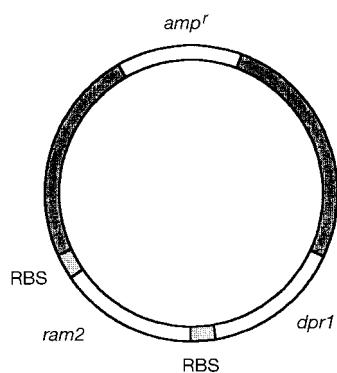


Abb. 1. Das zur Expression verwendete pT7-7-Plasmid mit den beiden Farnesyltransferase-Genen *dpr1* und *ram2*.

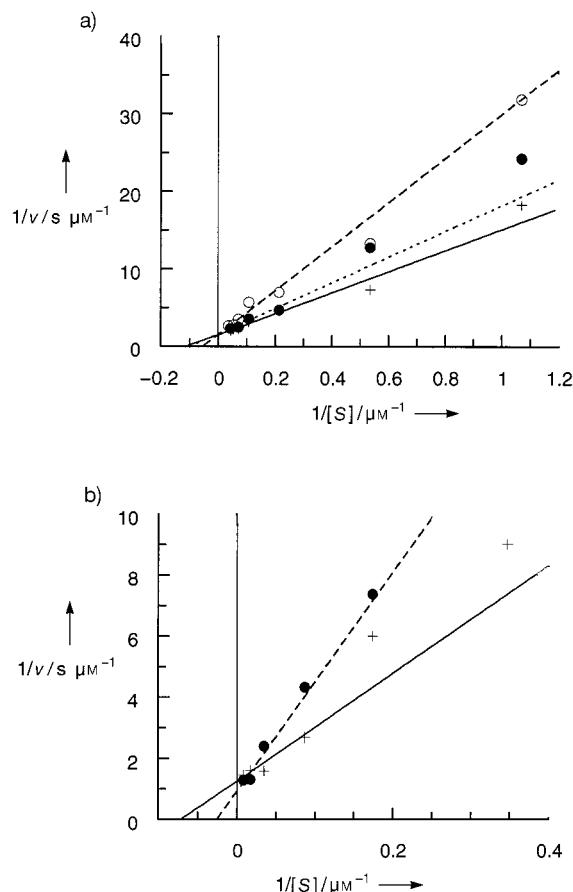


Abb. 2. Lineweaver-Burk-Auftragungen, aus denen die K_I -Werte für die Inhibition der Farnesyltransferase durch **1** bestimmt wurden. Der Reaktionsansatz (400 μ L Gesamtvolumen) enthielt für jede Messung 4 μ g Enzym (partiell gereinigt), 50 mM Tris/HCl (pH 7.5), 5 mM Dithiothreitol, 5 mM MgCl₂ und 10 μ M ZnCl₂. a) Inhibition bezüglich des Peptidsubstrats bei konstanter Konzentration von FPP (75 μ M) sowie unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen $c = 0$ (+, —), 5.5 (○, - - -) und 27.5 μ M (○, - - -). b) Inhibition bezüglich FPP bei konstanter Konzentration des Peptidsubstrats (84.3 μ M) sowie $c = 0$ (+, —) und 13.75 μ M (○, - - -). S = Substratkonzentration, v = Reaktionsgeschwindigkeit.

Tabelle 1. Aus Michaelis-Menten- und Lineweaver-Burk-Auftragungen bestimmte K_M - und K_I -Werte.

	K_M [μ M]		K_I [μ M]
Dansyl-GCVLS	FPP	Dansyl-GCVLS	FPP
9	14	30	8

stereomer *epi*-**1** sowie den Tripeptidderivaten **14a, b** und **17a, b** bestimmt. Diese Werte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und belegen, daß die absolute Konfiguration der zentralen Aminosäure einen wesentlichen Einfluß auf die inhibitorische Aktivität hat: Einerseits ist **1** ein ca. sechsmal stärkerer Inhibitor als sein Epimer *epi*-**1**, andererseits ist nur die Säure **17b** mit der (*R,S,S*)-Konfiguration, nicht aber die

Tabelle 2. Für Pepticinnamin E und einige synthetische Derivate bestimmte IC₅₀-Werte.

Nr.	Verbindung	IC ₅₀ [μ M]
1	14a (<i>R,R,S</i>) 14b (<i>R,S,S</i>)	— [a]
2	17a (<i>R,R,S</i>) 17b (<i>R,S,S</i>)	— [a] 67
3	Pepticinnamin E	1
4	<i>epi</i> -Pepticinnamin E	<i>epi</i> - 1

[a] Keine Inhibition.

epimere Säure **17a** mit der (*R,R,S*)-Konfiguration unter den Testbedingungen inhibitorisch aktiv. Ferner belegen die Daten, daß die C- und N-terminalen Modifizierungen des Naturstoffs für die Inhibierung des Farnesyltransfers offenbar nicht unbedingt erforderlich sind (Nr. 2 in Tabelle 2).

Wir haben somit erstmals den Naturstoff Pepticinnamin E synthetisiert und nachgewiesen, daß er ein Bisubstratinhibitor für eine rekombinante Farnesyltransferase ist. Darüber hinaus wurden erste Strukturparameter identifiziert, die die Inhibition maßgeblich bestimmen. Durch die kombinatorische Synthese weiterer Analoga dieses modular aufgebauten Farnesyltransferase-Inhibitors sollten rasch und effizient weitere Inhibitoren zugänglich sein, mit denen die Farnesylierung unterschiedlicher, an zellulären Signaltransduktionskaskaden sowie an der Transformation von Zellen beteiligter Proteine studiert und gehemmt werden kann.

Eingegangen am 24. November 1997 [Z11190]

Stichwörter: Bioorganische Chemie · Enzyminhibitoren · Pepticinnamin E · Signaltransduktion

[1] a) M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779–827;
b) Ausführliche Darstellung: H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 3. Aufl., Freeman, New York, **1995**, Kap. 20; c) Organische Synthese und biologische Signaltransduktion: K. Hinterding, D. Alonso-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 688–749.

- [2] A. Levitzki, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 1–13.
 [3] J. F. Hancock, H. Paterson, C. J. Marshall, *Cell* **1990**, *63*, 133–139.
 [4] Übersichten: a) D. M. Leonard, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971–1990.
 b) S. Ayral-Kaloustian, J. S. Skotnicki, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 171–180; c) G. L. Bolton, J. S. Sebolt-Leopold, J. C. Hodges, *ibid.* **1994**, *29*, 165–174; d) F. Tamanoi, *Trends Biochem. Sci.* **1993**, *18*, 350–353; e) R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 313–315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 633–636.
 [5] L. Sepp-Lorenzino, Z. Ma, E. Rands, N. E. Kohl, J. B. Gibbs, A. Oliff, N. Rosen, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 5302–5309.
 [6] P. F. Lebowitz, J. P. Davide, G. C. Prendergast, *Mol. Cell. Biol.* **1995**, *15*, 6613–6622.
 [7] J. B. Gibbs, S. L. Graham, G. D. Hartman, K. S. Koblan, N. E. Kohl, C. A. Omer, A. Oliff, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 197–203.
 [8] a) J. B. Gibbs, A. Oliff, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 143–166; b) I. Sattler, F. Tamanoi in *Molecular Biology Intelligence Unit Series* (Hrsg.: M. H. Austin), RG Landes, Austin, TX, **1996**, S. 95–137; c) S. L. Graham, T. M. Williams, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1996**, *6*, 1295–1304.
 [9] J. E. Buss, J. C. Marsters, Jr., *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 787–791.
 [10] K. Shiomi, H. Yang, J. Inokoshi, D. Van der Pyl, A. Nakagawa, H. Takeshima, S. Omura, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 229–234.
 [11] N. Shigematsu, K. Hayashi, N. Kayakiri, S. Takase, M. Hashimoto, H. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 170–175.
 [12] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 793–795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798–800.
 [13] a) G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619–629; b) J. Inanaga, K. Hirata, H. Sacki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
 [14] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
 [15] Das als Referenzprobe verwendete natürliche Pepticinamin E^[10] wurde freundlicherweise von Prof. Satoshi Omura, The Kitasato Institute, Tokio (Japan), zur Verfügung gestellt.
 [16] D. L. Pompliano, R. P. Gomez, N. J. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7945–7946.
 [17] S. Tabor, C. C. Richardson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 1074–1078.
 [18] R. Gomez, L. E. Goodman, S. K. Tripathy, E. O'Rourke, V. Manne, F. Tamanoi, *Biochem. J.* **1993**, *289*, 25–31.

Co-CH₃-Komplexe, aus denen die CH₃-Gruppe auf Coenzym M (HSCH₂CH₂SO₃[−]) oder bei der Bildung von Acetyl-CoA möglicherweise auf Tetrahydrofolsäure übertragen wird. Aus Experimenten mit chiralen CHDT-Gruppen geht eindeutig hervor, daß der Methyltransfer auf Co^I in Enzymreaktionen über eine nucleophile Substitution verläuft.^[5, 6] Da OH-Gruppen im allgemeinen durch einen energieverbrauchenden Prozeß aktiviert werden müssen, um zur Abgangsgruppe in Substitutionsreaktionen zu werden, ist die Frage nach der Art der Aktivierung in derartigen Enzymreaktionen von besonderer Bedeutung.^[7] Während für die Übertragung der N⁵-Methylgruppe auf Cob(I)-alamin wie bei der durch Methionin-Synthetase katalysierten Reaktion eine Protonierung des N⁵-Methyltetrahydrofolats als wirkungsvollste Methode der Aktivierung vorgeschlagen wurde, kommt ATP für die Aktivierung von Methanol in Frage.^[10]

Kürzlich wurde allerdings berichtet, daß Zn²⁺ ein essentieller Faktor für die Übertragung der Methylgruppe von Methanol auf Co^I in methanogenen Bakterien ist. Die Gibbs-Energie ΔG° für die Bildung von Methylcobalamin aus Cob(I)-alamin und Methanol betrug dabei ca. −7 kJ mol^{−1}.^[11] Zn²⁺ ist eine starke Lewis-Säure und kann Substrate von Hydrolasen für einen Angriff durch ein Nucleophil wie Wasser aktivieren.^[12] Weitere Beispiele für die Aktivierung von Substraten durch Zn²⁺ wurden kürzlich beschrieben.^[13, 14]

Schließt man eine Aktivierung von Methanol durch Umwandlung in Methylphosphat oder andere Ester für diese Reaktion aus, stellt sich bei der Entwicklung von Modellsystemen die Frage, ob eine direkte Übertragung der CH₃-Gruppe von Methanol möglich ist, wenn Co^I als Supernucleophil^[15] reagiert und die OH-Gruppe durch reversible Komplexierung mit einer Lewis-Säure aktiviert wird.^[16] Um die Reaktivität von Methanol unter solchen Randbedingungen zu klären und die mögliche Rolle von Zn²⁺ als Aktivator in S_N2-Reaktionen mit Co^I als Supernucleophil zu untersuchen, haben wir die in Schema 1 dargestellte Reaktion durchgeführt.

Behandelt man den Co^{II}-Komplex **1a** in CH₃OH mit einem Überschuß an NaBH₄ in Gegenwart von ZnCl₂ bei Raumtemperatur oder 37 °C, wird Co^{II} zu Co^I reduziert, erkennbar durch einen sofortigen Farbumschlag von Orange nach Dunkelgrün. Unter diesen Bedingungen konnte nach 3 h kein Co-CH₃-Komplex **2a** nachgewiesen werden. Wurde die Reaktionsmischung jedoch 3 h unter Rückfluß erhitzt, erhielt man **2a** und **3a** in einer Ausbeute von 15–20% und im Verhältnis 10:1. In Abwesenheit der Lewis-Säure findet keine Methylierung statt. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit einer Methylierung, in der CH₃OH durch Zn²⁺ aktiviert wird, aber auch mit einem intra- oder einem intermolekularen CH₃-Transfer von einer der Methoxycarbonylgruppen. Eine intramolekulare S_N2-Reaktion ist unwahrscheinlich, da mit den kurzen Alkylketten die stereoelektronisch erforderliche lineare Anordnung zwischen Co^I und der Methoxycarbonylgruppe nicht möglich ist.^[17, 18]

Um eine intermolekulare Substitution an einer der Methoxycarbonylgruppen auszuschließen, wurde die Methylierung in CD₃OH als Lösungsmittel durchgeführt. Nach 3 h konnte nur der CD₃-Co-Komplex, aber kein **2a** nachgewiesen werden. Allerdings wurden unter diesen Bedingungen die

Methyltransfer von Methanol auf Co-Cobyminate: ein Modell für die Coenzym-B₁₂-abhängige Methyltransferase?**

Alexander Schnyder, Tamis Darbre* und Reinhart Keese*

Manche methanogene und acetogene Bakterien können Methanol als Methylquelle für die Bildung von Methan oder Acetyl-CoA verwenden.^[1–4] In den bekannten Beispielen wirken Co-Corrinoide als prothetische Gruppen und bilden

[*] Dr. T. Darbre, Prof. Dr. R. Keese, Dipl.-Chem. A. Schnyder
Departement für Chemie und Biochemie der Universität
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern (Schweiz)
Fax: (+41) 31 631 3423
E-mail: reinhart.keese@ioc.unibe.ch

[**] Diese Arbeit wurde durch das Europaprogramm Training and Mobility of Researchers (Projekt-Nr. FMRX-CT96-0018) und den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt-Nr. 20-43565.95) unterstützt. Wir danken Prof. R. Thauer (Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg) für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse. Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www-wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.