

16.2 Hz, NCH), 10.60 (d, 1H, $^2J(\text{P,H}) = 110.0$ Hz, CH=O); IR (C_6D_6): $\tilde{\nu} = 2732$ (CH), 1697 cm^{-1} (C=O).

8: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 17.0$; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 147.8$ (d, $^1J(\text{P,C}) = 113.2$ Hz, PCH=N); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.23$ (d, 1H, $^2J(\text{P,H}) = 40.0$ Hz, CH=N).

Eingegangen am 10. März 1999 [Z13141]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2201–2203

Stichwörter: Aldehyde • Hydrazone • Phosphor • Wittig-Reaktionen

- [1] a) F. H. Elsner, H.-G. Woo, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 313–314; J. A. Soderquist, E. I. Miranda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10078–10079.
- [2] Übersichtsartikel: B. Iorga, F. Eymery, V. Mouriès, P. Savignac, *Tetrahedron* **1998**, 54, 14637–14677.
- [3] a) R. A. Firestone (Merck and Co., Inc.), US-A 3784590, **1974** [*Chem. Abstr.* **1974**, 80, 60031]; b) A. Vasella, R. Voefray, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1953–1964; c) V. V. Moskva, V. Y. Mavrin, *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, 57, 2793–2794; V. V. Moskva, V. Y. Mavrin, *J. Gen. Chem. USSR Engl. Transl.* **1988**, 57, 2492–2493; d) H. Möhrle, W. Vetter, *Z. Naturforsch. B* **1988**, 43, 1662–1671.
- [4] a) M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, A. Zatorski, B. Mlotkowska, H. Gross, B. Costisella, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3081–3088; b) M. Mikolajczyk, P. Balczewski, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8697–8710; c) M. Mikolajczyk, P. P. Graczyk, M. W. Wiczorek, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1672–1693; d) R. Hamilton, M. A. McKerver, M. D. Rafferty, B. J. Walker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 37–38.
- [5] a) T. S. Franczyk (Monsanto Co., USA), WO-A 9850391, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 130, 3962]; W. A. Carter (Hem Research, Inc., USA), EU-B 286224 A2, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, 111, 90415]; T. E. Rogers (Monsanto Co., USA), US-A 4568432 A, **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, 104, 225049]; B. Wahren, J. Harmenberg, V. A. Sundqvist (Swed.), EU-B 97633 A1, **1984** [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 82417].
- [6] S. Goumri, Y. Leriche, H. Gornitzka, A. Baceiredo, G. Bertrand, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1539–1542.
- [7] T. S. Mikhailova, V. I. Zakharov, V. M. Ignat'ev, B. I. Ionin, A. A. Petrov, *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, 50, 1690–1702; T. S. Mikhailova, V. I. Zakharov, V. M. Ignat'ev, B. I. Ionin, A. A. Petrov, *J. Gen. Chem. USSR Engl. Transl.* **1980**, 50, 1370–1382.
- [8] Kristallographische Daten für **2b**: $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{OP}$, $M_r = 420.60$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 11.105(1)$, $b = 11.332(2)$, $c = 20.194(2)$ Å, $\beta = 103.57(1)^\circ$, $V = 2470.3(5)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.131$ Mg m⁻³, $F(000) = 928$, $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 173(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.129$ mm⁻¹, Kristallabmessungen $0.6 \times 0.5 \times 0.1$ mm, $2.07^\circ < \theta < 23.26^\circ$; 17819 Reflexe (3432 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.116$) wurden bei niedrigen Temperaturen an einem ölumhüllten, schockgekühlten Kristall^[13] mit einem STOE-IPDS-Diffraktometer gesammelt. Eine numerische Absorptionskorrektur wurde durchgeführt, min./max. Transmission 0.74441/0.9559. Die Struktur wurde durch Direkte Methoden gelöst (SHELXS-97^[14]), und 266 Parameter wurden nach der Kleinst-Fehlerquadrate-Methode gegen F^2 verfeinert.^[15] Die größte Restelektronendichte betrug 0.203 e \AA^{-3} , $R_1 = 0.047$ (für $F > 2\sigma(F)$) und $wR_2 = 0.121$ (alle Daten) mit $R_1 = \Sigma||F_o| - |F_c||/\Sigma|F_o|$ und $wR_2 = (\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2/\Sigma w(F_c^2)^2)^{0.5}$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-116054“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] J. Kapp, C. Schade, A. M. El-Nahasa, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2373–2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2236–2238, zit. Lit.
- [10] R. B. King, N. D. Sadanani, P. M. Sundaram, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 477–478.
- [11] Es wurde berichtet, daß sich das Diethylformylphosphonat bei -10°C spontan unter Bildung von Dialkylphosphit und Kohlenmonoxid zersetzt.^[3c]

[12] A. W. Johnson in *Ylides and Imines of Phosphorus* (Hrsg.: A. W. Johnson), Wiley-Interscience, New York, **1993**.

[13] D. Stalke, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 171–178.

[14] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473.

[15] SHELXL-97, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**.

Eine konvergente Strategie zur Modifizierung von Peptidnucleinsäuren: neue PNA-Hybridisierungssonden zum Nachweis von Basen-Fehlpaarungen**

Oliver Seitz,* Frank Bergmann und Dieter Heindl

Synthetische Verbindungen, die Nucleinsäuren sequenzspezifisch erkennen und binden, sind sowohl für die Gentherapie als auch für die Gendiagnostik von großem Nutzen.^[1] Peptidnucleinsäuren (PNAs) bilden eine vielversprechende Klasse von DNA-Analoga, bei denen das Zucker-Phosphat-Rückgrat vollständig durch ein Pseudopeptidrückgrat ersetzt ist.^[2] Ihre erfolgreiche Verwendung als Hybridisierungssonden beflügelt Forschungsanstrengungen zur Entwicklung von neuen DNA-bindenden Verbindungen auf Polyamidbasis.^[2d] Dagegen findet die Entwicklung von Methoden zur gezielten Modifizierung von PNA-Oligomeren wenig Beachtung, obwohl deren Nutzen als Hybridisierungssonden von der selektiven Einführung von Reportergruppen abhängig ist. Bei allen bisherigen Untersuchungen wurden nichtnatürliche Nucleobasen durch Kuppeln der entsprechenden Monomerbausteine eingeführt.^[2d, 3] Eine Festphasensynthesestrategie, bei der die modifizierten Nucleobasen an ein polymergebundes, orthogonal geschütztes Rückgrat gekuppelt werden, würde die Synthese eines vollständigen Monomers in Lösung überflüssig machen.^[4] Somit würde eine schnelle Synthese und ein effizientes Screening modifizierter PNA-Konjugate erheblich vereinfacht. Wir beschreiben hier eine konvergente Strategie zur selektiven Funktionalisierung und Markierung von PNA an terminalen und internen Positionen.

Der zentrale Baustein der Festphasensynthese von PNA-Monomeren mit nichtnatürlichen Nucleobasen ist das Aminoethylglycin **1**, dessen Aminofunktionen mit dem Boc- oder Fmoc-Rest geschützt sind (Schema 1).^[5] **1** sollte über den allylischen HYCRON-Linker, der unter den Bedingungen der üblichen Schutzgruppenstrategien orthogonal stabil ist, an das Harz gebunden werden.^[6] Die Umsetzung von **1** mit dem Allylbromid **2** und die anschließende reduktive Abspaltung

[*] Dr. O. Seitz

Institut für Organische Chemie der Universität

Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe

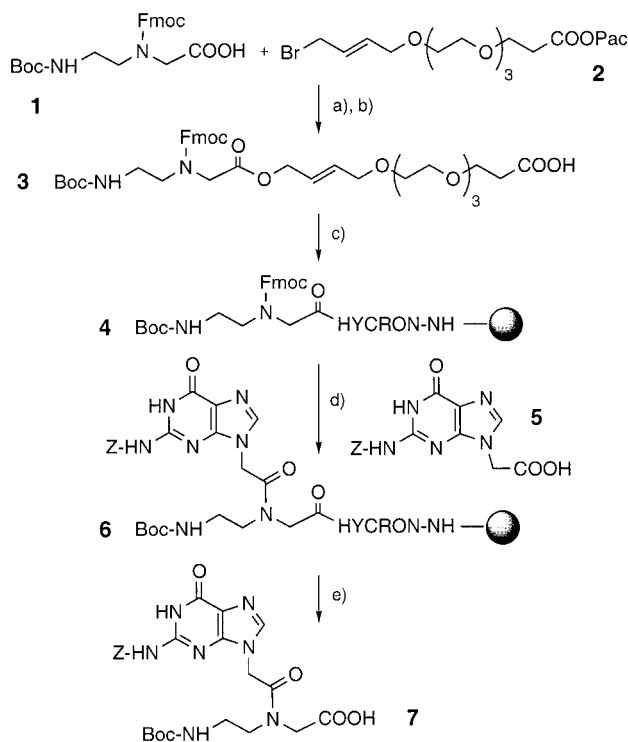
Fax: (+49) 721-6084825

E-mail: seitz@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

Dr. F. Bergmann, Dr. D. Heindl

Roche Diagnostics GmbH, Penzberg

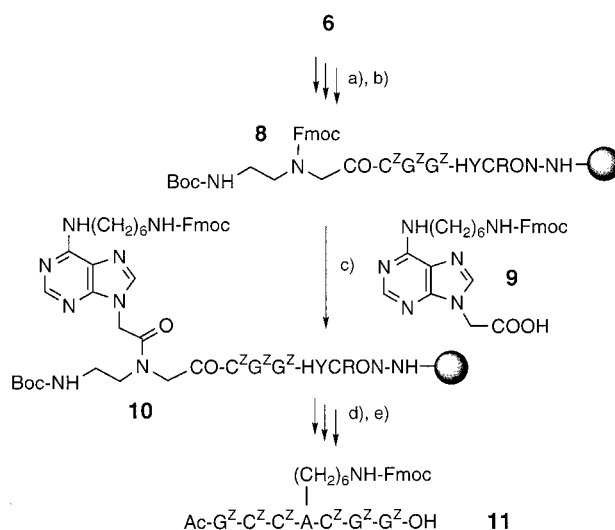
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Schema 1. Synthese des geschützten PNA-Monomers **7**. a) Ges. NaHCO_3 , Bu_4NBr , CH_2Cl_2 , 92 %; b) Zn , AcOH , 94 %; c) 1. Aminomethyl-Polystyrol, HBTU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, HOBT, DMF; 2. Ac_2O , Pyridin; d) 1. DMF/Morpholin (1:1); 2. HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Pyridin, DMF; 3. Ac_2O , Pyridin, DMF; e) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Morpholin, DMSO, DMF, 61 %. – Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, HATU = *N*-[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]-pyridin-1-ylmethyl]-*N*-methylmethanaminiumhexafluorophosphat, HBTU = *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol, HYCRON = Hydroxycrotylloigoethylenglycol-*n*-alkanoyl, Pac = CH_2COPh , Z = Benzyloxycarbonyl.

der Phenacylestergruppe lieferte das Boc/Fmoc-geschützte Aminoethylglycin-HYCRON-Konjugat **3**, das unter Verwendung von HBTU und HOBT am Harz verankert wurde. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe in **4** mit Morpholin/DMF führte zur freien sekundären Aminogruppe, an die das Guaninderivat **5** gekuppelt wurde. In Gegenwart des Allylfängers Morpholin wurde das Harz **6** mit katalytischen Mengen $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ behandelt, wodurch das Boc/Z-geschützte Guanidin-Analogon **7** vom Harz abgespalten und in 61 % Ausbeute (bezogen auf die ursprüngliche Zahl von Fmoc-Resten im Harz **4**) isoliert wurde. Ein Vergleich mit der Ausbeute von 70–80 % für die entsprechende Synthese in Lösung verdeutlicht die Effizienz dieser Festphasensynthese des geschützten PNA-Monomers **7**.^[7, 8]

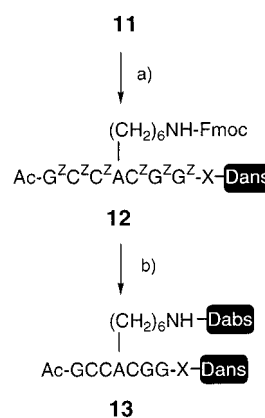
Im Rahmen unserer Versuche zur Echtzeit-Detektion der Hybridisierung von Oligonucleotiden mußten wir eine Verknüpfungsstelle an einer internen Position eines Oligomers einführen. Um Reportergruppen in der großen Furche eines DNA-Doppelstrangs anknüpfen zu können, verwendeten wir das Fmoc-geschützte *N*⁶-Aminoalkyladenin **9** (Schema 2).^[9, 10] **6** diente als Edukt einer linearen PNA-Synthese an fester Phase mit gängigen Reaktionsschritten.^[11] Der Boc/Fmoc-geschützte Baustein **1** wurde in der vierten Position eingeführt. Nach der Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde die sekundäre Aminogruppe unter Bildung des polymerge-



Schema 2. Synthese von **11**. a) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. Boc-B²-OH, HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Pyridin, DMF; 3. Ac_2O , Pyridin, DMF; b) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. **1**, HATU, NMM, DMF; 3. Ac_2O , Pyridin, DMF; c) 1. DMF/Morpholin (1:1); 2. HATU, NMM, Pyridin, DMF; 3. Ac_2O , Pyridin, DMF; d) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. Boc-B²-OH, HATU, NMM, DMF; 3. Ac_2O , Pyridin, DMF; e) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, MeNHPh, DMSO, DMF, 47 % (bezogen auf **4**). – B² = an exocyclischer Aminofunktion geschütztes PNA-Monomer, NMM = *N*-Methylmorpholin, TFA = Trifluoressigsäure.

bundenen Tetramers **10** mit **9** acyliert. Die photometrische Bestimmung der Beladung mit Fmoc-Gruppen zeigte, daß die Kupplung nahezu quantitativ verlaufen war. Unter Kettenverlängerung wurden an **10** weitere Monomerbausteine wie in Schema 2 angegeben gekuppelt. Die Pd^0 -katalysierte Abspaltung vom Träger und die anschließende Reinigung durch HPLC lieferten das analytisch reine, geschützte PNA-Heptamer **11** in 47 % Gesamtausbeute (bezogen auf die Zahl der Fmoc-Gruppen in **4**).^[12]

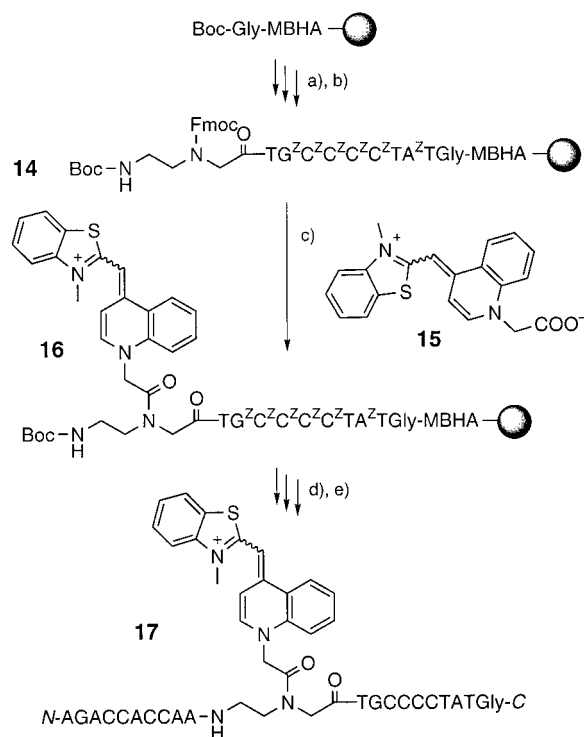
Vollständig geschützte PNA-Konjugate wie **11** ermöglichen selektive Reaktionen am C-Terminus und an der primären Alkylaminogruppe. Die selektive Kupplung des C-terminalen Endes von **11** mit Dansylethylen-diamin lieferte **12**. Dies zeigt, daß geschützte PNA-Oligomere bei Peptidkupplungen als Acyl-donoren dienen können (Schema 3). Die Fmoc- und Z-Schutzgruppen von **12** wurden dann nacheinander mit Morpholin/DMF bzw. Trifluormethansulfonsäure/Trifluoressigsäure abgespalten. An der freien primären Alkylaminogruppe wurde durch Reaktion mit dem Fluoreszenzlöcher Dabsylchlorid unter Bildung des zweifach markierten PNA-Konjugats **13** se-



Schema 3. Synthese des doppelt markierten PNA-Konjugats **13**. a) EDC, HOAt, Dans-X-H, DMF, CH_2Cl_2 ; b) 1. DMF/Morpholin (1:1); 2. *m*-Kresol/MeSMe/TFMSA/TFA (1:1:1:10), 66 % (bezogen auf **11**); c) Dabs-Cl (4 Äquiv.), ges. NaHCO_3 , DMF, 50 %. – Dabs = 4-(Dimethylamino)-azobenzol-4'-sulfonyl, Dans = 5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonyl, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, HOAt = 7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol, TFMSA = Trifluormethansulfonsäure, X = $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$.

lektiv eine zweite Reportergruppe eingeführt. Durch HPLC wurden nur Spuren der Ausgangsverbindung und keine Nebenprodukte nachgewiesen, was auf eine hohe Selektivität der Dabsylgruppeneinführung hinweist. Doppelt markierte Oligomere des Typs **13** könnten bei der Untersuchung von Konformationsänderungen hilfreich sein, die PNA bei der Hybridisierung mit komplementärer DNA eingeht.^[13]

Die Festphasenassemblierung von nichtnatürlichen Nucleobasen eröffnet einen Zugang zu Konjugaten, die durch Standardmethoden nur sehr schwer zu erhalten sind. Wir waren beispielsweise daran interessiert, den Fluorophor Thiazolorange als Sensor in PNA einzubauen.^[14] Die Synthese des entsprechenden PNA-Bausteins in Lösung gelang uns jedoch nicht. An dieser Stelle griffen wir auf den orthogonal geschützten Rückgratbaustein **1** zurück. Zur Herstellung des PNA-21mers **17** mit der intercalierenden Thiazolorange-Einheit wurden ausgehend vom Boc-geschützten Glycin-MBHA-Träger die ersten zehn Monomere nach Standardverfahren^[11] angeknüpft (Schema 4). An der elften Position wurde das



Schema 4. Synthese des PNA-21mers **17**. a) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. Boc-B^z-OH, HATU, *i*Pr₂NEt, Pyridin, NMP; 3. Ac₂O, Pyridin, NMP; b) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. **1**, HATU, *i*Pr₂NEt, Pyridin, NMP; 3. Ac₂O, Pyridin, NMP; c) 1. DMF/Piperidin (8:2); 2. HATU, *i*Pr₂NEt, NMP; 3. Ac₂O, Pyridin, DMF; d) 1. TFA/*m*-Kresol (95:5); 2. Boc-B^z-OH, HATU, *i*Pr₂NEt, NMP; 3. Ac₂O, Pyridin, NMP; e) TFMSA/TFA/*m*-Kresol (2:8:1), 1.5 h. MBHA = 4-Methylbenzhydrylamin, NMP = *N*-Methylpyrrolidin.

Aminoethylglycin **1** eingebaut. Von **14** wurde die Fmoc-Gruppe abgespalten, dann folgte die Kupplung mit der Thiazolorange-Einheit **15**. Nach der Acetylierung eventuell nicht umgesetzter Aminogruppen wurde die lineare Festphasensynthese fortgesetzt. Die abschließende Standard-Acidolyse setzte das ungeschützte PNA-Konjugat **17** frei. Die Identität des durch Umkehrphasen-HPLC gereinigten Materials wurde mit UV/Vis-Spektroskopie und Flugzeit-

massenspektrometrie mit matrixunterstützter Laser-Desorption/Ionisierung (MALDI-TOF-MS) bestätigt.^[15]

Nach der Hybridisierung mit einem komplementären DNA-Strang ist der Thiazolorange-Rest von **17** im Inneren des PNA-DNA-Duplex positioniert und reagiert somit als Sensor auf mögliche Strukturänderungen in seiner unmittelbaren Umgebung. Im folgenden wurden Hybridisierungsexperimente mit Teilsequenzen der DNA des Hepatitis-B-Virus durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die Fluoreszenzspektren von

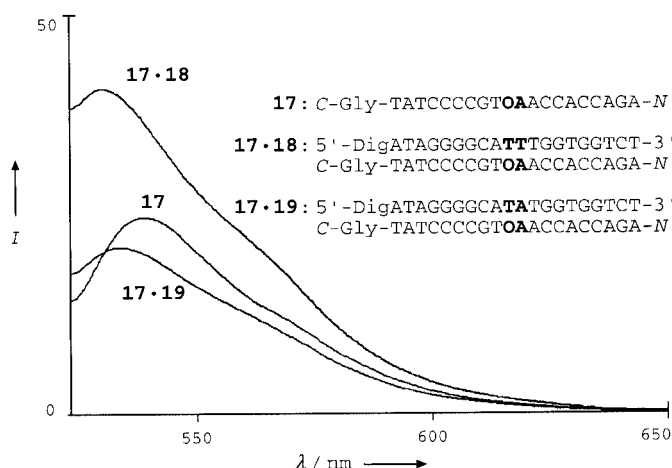


Abbildung 1. Fluoreszenzspektren (willkürliche Intensitätseinheiten) von **17**, dem PNA-DNA-Duplex **17·18** und dem PNA-DNA-Duplex **17·19**, der eine Basenfehlpaarung in unmittelbarer Nähe des Thiazolorange-Fluorophorbausteins **O** enthält. Für **17** ist nur das Fluoreszenzspektrum vor Zugabe von **19** gezeigt (**17** ($I_{\max} = 24.8$) → **17·19** ($I_{\max} = 21.1$)). Zur besseren Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung des Ursprungsspektrums des zweiten Experiments (**17** ($I_{\max} = 17.8$) → **17·18** ($I_{\max} = 40.3$)) verzichtet. (Meßbedingungen: 100 mM NaCl, 10 mM Natriumphosphat, pH 7, 0.1 mM EDTA, 298 K, 0.5 optische Dichte (bei 260 nm) von **17**, **18** und **19**, Anregung bei 513 nm.) Dig = Digoxygenin.

17 vor und nach der Zugabe einer äquimolaren Menge der Ziel-DNAs **18** oder **19**. Die Intensität der Fluoreszenz stieg erwartungsgemäß nach der Bildung des Duplex **17·18** von 17.8 (**17**) auf 40.3 (**17·18**) an, und das Emissionsmaximum war von 538 nach 530 nm verschoben. Im Spektrum des Duplex **17·19**, der eine Basenfehlpaarung (A-A) in direkter Nachbarschaft zum Fluorophor-Baustein **O** aufweist, war eine leichte Fluoreszenzabschwächung von 24.8 (**17**) auf 21.1 (**17·19**) zu beobachten, während das Emissionsmaximum von 538 nach 534 nm verschoben war.

Es ist bekannt, daß die Fluoreszenz von freiem Thiazolorange durch die Bindung an einen DNA-Doppelstrang drastisch ansteigt; dies erklärt die Fluoreszenzsteigerung für **17·18**.^[16] Die leichte, aber deutliche, Fluoreszenzabnahme bei der Bildung des Duplex **17·19** ist nicht so leicht zu erklären. Die Experimente ermöglichten jedenfalls eine eindeutige Unterscheidung zwischen der Hybridisierung mit dem vollkommen komplementären Strang **18** und der Hybridisierung mit dem Strang **19**, der eine der fluorophoren Gruppe benachbarte Basenfehlpaarung aufweist.

Die hier vorgestellte Synthesestrategie zur selektiven Modifizierung von PNA sollte allgemein anwendbar sein und könnte die Entwicklung diagnostisch relevanter PNA-Konjugate fördern. Mit ihrer Hilfe sind PNA-Fluorophor-

Konjugate wie **17** zugänglich, die als neue Sonden für die Echtzeit-Sequenzanalyse von DNA, besonders zum Nachweis von Mutationen einzelner Basen, dienen können. In künftigen Arbeiten werden wir untersuchen, ob das bemerkenswerte Fluoreszenzphänomen (siehe Abbildung 1) generell bei jeder Basenfehlpaarung in Gegenwart nicht verwandter DNA-Sequenzen auftritt.

Eingegangen am 25. Januar 1999,
veränderte Fassung am 23. April 1999 [Z 12961]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2203–2206

Stichwörter: Festphasensynthesen • Fluoreszenzsensoren • Nucleotide • Peptidnucleinsäuren • Schutzgruppen

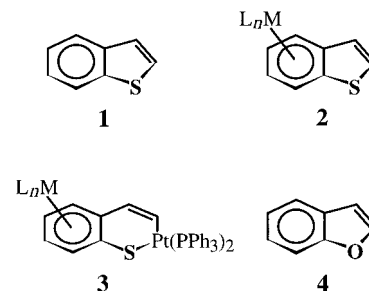
- [1] a) E. Uhlmann, A. Peymann, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 543; b) J. F. Milligan, M. D. Matteucci, J. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1923; c) J. Wolff, *Gene Therapeutics*, Birkhäuser, Boston, MA, **1994**; d) A. De Mesmaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 336.
- [2] a) B. Hyrup, P. E. Nielsen, *Biorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 5; b) P. E. Nielsen, G. Haaima, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 73; c) P. E. Nielsen, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 505; d) E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D. W. Will, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2796.
- [3] Einführung von 2-Aminopurin: B. P. Gangamani, V. A. Kumar, K. N. Ganesh, *Chem. Commun.* **1997**, 1913; Einführung eines Anthrachinons: B. Armitage, D. Ly, T. Koch, H. Frydenlund, H. Ørum, H. G. Batz, G. B. Schuster, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 12320; siehe auch Lit. [2d].
- [4] Für eine allgemeine „Submonomer-Strategie“ siehe: L. S. Richter, R. N. Zuckermann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1159.
- [5] D. Müller, I. Zeltser, G. Bitan, C. Gilon, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 411.
- [6] a) O. Seitz, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 807; b) O. Seitz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 813.
- [7] K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5767.
- [8] Kürzlich wurde eine alternative Festphasensynthese von PNA-Monomeren veröffentlicht. Jedoch wären bei dieser Methode Fmoc- und acylartige Schutzgruppen nicht verwendbar: G. Aldrian-Herrada, A. Rabié, R. Wintersteiger, J. Brugidou, *J. Pept. Sci.* **1998**, 4, 266.
- [9] C. R. Allerson, S. L. Chen, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7423.
- [10] Über die Synthese von **9** wird an anderer Stelle berichtet werden.
- [11] T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Ørum, *J. Pept. Res.* **1997**, 49, 80.
- [12] **11**: MS (MALDI-TOF, 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB), Positiv-Ionen-Modus): gef.: 3091 (ber.: 3090).
- [13] Die Änderung des Fluoreszenz-Resonanzenergietransfers zwischen zwei Fluoreszenzfarbstoffen kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines komplementären DNA-Strangs erfolgen. Für eine ähnliche Verwendung von markierten Oligonucleotiden als Sonden siehe: N. Ota, K. Hirano, M. Warashina, A. Andrus, B. Mullah, K. Hatanaka, K. Taira, *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1997**, 37, 207.
- [14] L. G. Lee, C.-H. Chen, L. A. Chiu, *Cytometry* **1986**, 7, 508.
- [15] **17**: MS (MALDI-TOF, Positiv-Ionen-Modus): gef. (ber.): 5548 (5548); UV/Vis (H₂O): λ_{\max} = 500, 257 nm.
- [16] A. N. Glazer, H. S. Rye, *Nature* **1992**, 359, 859.

Aktivierung einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung von Benzofuran durch Vorkoordination von Mangan an den Carbocyclus: ein Modell für die Hydrodesoxygenierung**

Xiao Zhang, Eric J. Watson, Conor A. Dullaghan, Sergiu M. Gorun und Dwight A. Sweigart*

Die Fähigkeit von Wasserstoff, in Gegenwart eines Katalysators die Heteroatome S, N und O aus Erdöl zu entfernen, wird in gewaltigem Umfang genutzt und ist als Entschwefelung (Hydrodesulfurierung, HDS), Entstickung (Hydrodenitrogenierung, HDN) bzw. Hydrodesoxygenierung (HDO) bekannt.^[1] Gewöhnlich enthalten die am schwierigsten durch hydrierende Verfahren zu behandelnden Moleküle äußerst stabile ungesättigte heterocyclische Ringsysteme, die sich beispielsweise von Thiophen, Pyrrol, Pyridin oder Furan ableiten. Das Vorliegen von Schwefel- oder Stickstoffverbindungen führt zu beträchtlichen Problemen bei der Verwendung fossiler Brennstoffe. Probleme im Zusammenhang mit der Anwesenheit von Sauerstoffverbindungen wiegen weniger schwer, sind aber dennoch von Bedeutung.^[2] Aus diesen Gründen besteht großes Interesse, homogene Modellsysteme für die Spaltung von C-X-Bindungen in ungesättigten Heterocyclen (X = S, N, O) und die anschließende Entfernung des X-Atoms zu entwickeln.^[3, 4]

Wir haben gezeigt,^[5] daß die Vorkoordination eines Metallzentrums an den Carbocyclus von Benzothiophen (BT **1**) und Dibenzothiophen eine C-S-Bindung für die Spaltung durch reduzierende Agentien und durch Metall-Nucleophile aktiviert. So reagieren die schwachen Nucleophile [Pt(PPh₃)₃] und [Pt(PPh₃)₂(C₂H₄)] nicht mit freiem BT **1**, aber schnell mit [(η^6 -BT)ML_n] **2** (ML_n = Mn(CO)₃⁺, FeCp⁺, RuCp⁺ etc.) zu



den Metallacyclen **3**. Die ähnliche Aktivierung einer C-O-Bindung in Benzofuran (BF **4**) sollte schwieriger sein, weil die C-O-Bindungsstärke größer ist als die C-S-Bindungsstärke und weil die meisten späten Übergangsmetalle S-Liganden

[*] Prof. D. A. Sweigart, X. Zhang, E. J. Watson, Prof. S. M. Gorun
Department of Chemistry, Brown University
Providence, RI 02912 (USA)
Fax: (+1) 401-863-2594
E-mail: dwight_sweigart@brown.edu
Dr. C. A. Dullaghan
Bell Laboratories, Lucent Technologies
Murray Hill, NJ 07974 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9705121) gefördert.