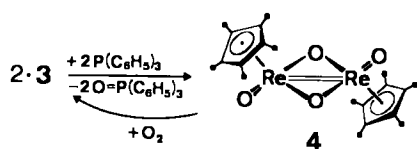


Abb. 1. He(I)-Spektren für a) Trioxo- und für b) Tricarbonyl-(η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)rhenium, aufgenommen mit einem Spektrometer Leybold-Heraeus UPG 200 bei 10^{-5} mbar und 500 K (a) bzw. 410 K (b). Eichung mit dem $\text{Ar}(^2\text{P}_{3/2})$ -Peak bei 15.76 eV; zur Zuordnung vgl. [5, 6].

ser Prozeß entspricht dem formalen Wechsel der Oxidationsstufe $\text{Re}^{\text{V}} \rightarrow \text{Re}^{\text{VII}}[8]$. Mit Brom ergibt 4 bei -78°C in CH_2Cl_2 glatt den einkernigen, grünen Komplex (η^5 - C_5Me_5) ReOBr_2 (luftempfindlich), während Kohlenmonoxid (20 bar, Toluol, 70 h) die Titelverbindung 3 sowie die Carbonyl-Komplexe 1 und (η^5 - C_5Me_5) $\text{Re}_2(\mu\text{-CO})_3$ liefert. Auch 3 läßt sich reduktiv carbonylieren, wenn es mit (η^5 - C_5H_5) $\text{Ti}(\text{CO})_2$ umgesetzt wird; dabei bildet sich als rheniumhaltiges Produkt der kristalline, rote Oxo-Komplex ($\mu\text{-O})[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Re}(\text{CO})_2]_2$ (Röntgen-Strukturanalyse).



Der neuartige Komplex 3 ist zwar stöchiometrisch mit den tetraedrisch konfigurierten Derivaten $\text{CH}_3\text{ReO}_3^{[9a]}$ und XReO_3 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) $^{[9b]}$ vergleichbar, repräsentiert aber den ersten Halbsandwich-Komplex vom Typ (η^5 - C_5R_5) MO_x und begründet damit eine neue Verbindungskategorie.

Eingegangen am 26. Januar 1984 [Z 692]

- [1] Übersicht: G. L. Geoffroy, M. S. Wrighton: *Organometallic Photochemistry*, Academic Press, New York 1980.
- [2] a) E. O. Fischer, M. Herberhold, „Photochemische Substitutionsreaktionen an Cyclopentadienylmangan-tricarbonyl“, in W. Schneider, G. Anderegg, R. Gut: *Essays in Coordination Chemistry, Exper. Suppl. IX*, Birkhäuser, Basel 1964, S. 259–305; b) vgl. P. M. Treichel in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel: *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 4, Kap. 29, Pergamon Press, Oxford 1982.
- [3] D. Sellmann, E. Kleinschmidt, *Z. Naturforsch. B* 32 (1977) 795; vgl. K. G. Caulton, *Coord. Chem. Rev.* 38 (1981) 1 sowie N. M. Boag, H. D. Kacszy in [2b], Kap. 30.

[4] Arbeitsvorschrift: In einem Schlenkrohr aus Quarzglas ($l = 25$ cm, $\phi = 3.4$ cm) werden 1.01 g (2.5 mmol) 1 in 100 mL THF gelöst. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und bis zum Aufschäumen der Lösung evakuiert. Anschließend plaziert man es ca. 4 cm neben einen wassergekühlten Lampenschacht (Quarzglas), in dem sich eine Hg-Hochdrucklampe (TQ 150, Original Hanau) befindet. Die Lösung wird unter Rühren 8 h bestrahlt (Lösungstemperatur 30 – 40°C). Nach jeweils 2 h filtriert man an Luft und setzt mit dem klaren, gelbbraunen Filtrat die Bestrahlung fort. Nach der Photoreaktion rührt man die Lösung 15 h in einem offenen Gefäß, dampft dann im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an einer Kieselgel-Säule (Merck 7734, Akt. II–III; $l = 40$ cm, $\phi = 1.2$ cm). Mit Benzol eluiert man wenig unverbrauchtes 1 sowie nicht identifizierte Nebenprodukte. 3 wird mit Toluol/Diethylether (1:2 v/v) in einer leuchtend gelben Zone entwickelt. Das Rohprodukt wird mit 20 mL *n*-Hexan gewaschen und aus Diethylether/Dichlormethan (2:1 v/v; $+25 \dots -35^\circ\text{C}$) umkristallisiert; dabei erscheint 3 in lichtbrechenden, zitronengelben Nadeln, die luftstabil und bis über 140°C beständig sind (langsame Zersetzung unter Braunfärbung bei anhaltendem Erhitzen im Temperaturbereich 150 – 200°C ; kein definierter Schmelzpunkt). Ausb. 296–379 mg (32–41%); unlöslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen, sehr gut löslich in CH_2Cl_2 , Toluol, THF. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6 , 26°C): δCH_3 1.63 (s); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C): δCH_3 2.08 (s); keine Signalverbreiterung. – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 28°C): δCH_3 10.24, $\delta\text{C-Me}$ 120.35. – IR (KBr): 909 s-vs, 878 vs [$\nu_{\text{as}}(\text{Re}=\text{O})$]; weitere Banden: 334 w, 393 m, 797 w-m, 960 w, 1024 m, 1073 w, 1362 m, 1373 m, 1381 m, 1440 m (br), 1472 w (br), 1504 m; 2920–3000 w-m [$\nu(\text{CH})$]. – IR [CS_2 ; $\nu_{\text{as}}(\text{Re}=\text{O})$]: 922 s-vs, 892 vs. – Raman [fest; $\nu(\text{Re}=\text{O})$]: 907 vs, 889 m, 874 w-m (C_5 -Symmetrie). – MS (Varian CH7; 12 eV, $T_0 = 100^\circ\text{C}$, $T_E = 120^\circ\text{C}$, ^{187}Re): $M^{\oplus\oplus}$ (m/z 370, rel. Int. 100%), [$M-\text{O}$] $^{\oplus}$ (354, 32), [$M-2\text{O}$] $^{\oplus}$ (338, 40), $\text{C}_{10}\text{H}_{15}^{\oplus}$ (135, 96; mit Zerfallspektrum, $m/z < 135$). – FD-MS: 370 (Molekül-Ion, ^{187}Re). – Korrekte Elementaranalyse (C, H, Re, O).

- [5] D. C. Calabro, J. L. Hubbard, C. H. Blevins II, A. C. Campbell, D. L. Lichtenberger, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6839, zit. Lit. Die Zuordnung des PE-Spektrums von 1 gelang durch Radikalkationszustands-Vergleich mit den ähnlichen Komplexen $\text{CpRe}(\text{CO})_3$, $\text{CpMn}(\text{CO})_3$ und $\text{Me}_5\text{C}_5\text{Mn}(\text{CO})_3$ anhand beobachteter Schwingungseinstrukturen sowie mit parameterfreien Fenske/Hall-Modellrechnungen: Die Bandengruppe um 8 eV enthält hiernach die unter lokaler C_{3v} -Symmetrie durch Spin/Bahn-Kopplung um $\bar{A}(^2\text{A}_1)$ aufgespaltenen Metall-d-Zustände $\bar{X}(^2\text{E}_{3/2})$ und $\bar{B}(^2\text{E}_{1/2})$, die zweite Bandengruppe um 9.2 eV die unter lokaler D_{3h} -Symmetrie nahezu entarteten Zustände $\bar{C}(^2\text{E}')$ mit überwiegendem πCp -Anteil.
- [6] PE-Spektren von Organometall-Verbindungen können wegen unerwartet großer Relaxations- und Korrelations-Effekte meist nicht anhand von MO-Berechnungen via *Koopmans'* Theorem zugeordnet werden (vgl. z. B. M. C. Böhm, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 83, zit. Lit.). Für die neuartige Titelverbindung 3 ist auch ein Radikalkationszustands-Vergleich mit ähnlichen Komplexen nicht möglich. Qualitative Überlegungen – ausgehend vom Intensitätsverhältnis 2:1:2:1 der vier PE-Banden niedrigster Energie und dem C_5H_5 - π -System sowie den formal in je drei parallele (\parallel) und drei horizontale (\perp) Komponenten unterteilbaren Sauerstoff-Elektronenpaaren n_{O} als elektronenreichsten Stellen in der $\text{Re}(\text{d}^0)$ -Verbindung 3 – führen zum Zuordnungsvorschlag $\pi\text{Cp}(e) < n_{\text{O}}^{\text{d}}(e) < n_{\text{O}}^{\text{g}}(e) < n_{\text{O}}^{\text{g}}(a_1)$. (Die fehlende entartete Kombination $n_{\text{O}}^{\text{d}}(e)$ sollte durch Überlappung mit $d_{xz}(\text{Re})$ und $d_{yz}(\text{Re})$ stabilisiert werden.) Eine EHMO-Näherungsrechnung für das (noch) fiktive CpMnO_3 mit programm eigenen Standardparametern reproduziert die qualitative MO-Sequenz. – Vgl. J. C. Green, S. E. Jackson, B. Higginson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1975, 403.
- [7] H. Nöth, Universität München, persönliche Mitteilung.
- [8] Spektroskopische Daten von 4 (braune Kristalle): IR (νReO , cm^{-1} , KBr): 930 s (terminal); 634 s, 614 m (Brücke). $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 28°C): $\delta\text{CH}_3 = 2.03$ (s). – Korrekte Elementaranalyse (C, H, Re, O).
- [9] a) I. R. Beattie, P. J. Jones, *Inorg. Chem.* 18 (1976) 2318, zit. Lit.; b) vgl. K. Dehnicke, W. Liese, *Chem. Ber.* 110 (1977) 3959.

Dextranverknüpftes N^6 -(2-Isopentenyl)adenosin – ein polymergebundener Antimetabolit mit „Sollbruchstelle“***

Von Helmut Rosemeyer und Frank Seela*

N^6 -(2-Isopentenyl)adenosin [6-(3-Methyl-2-butenylamino)-9-ribosylpurin, $i^6\text{A}$] 1 ist ein modifiziertes Nucleosid

[*] Prof. Dr. F. Seela, Dr. H. Rosemeyer
Fachbereich Organische Chemie der Universität-Gesamthochschule
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

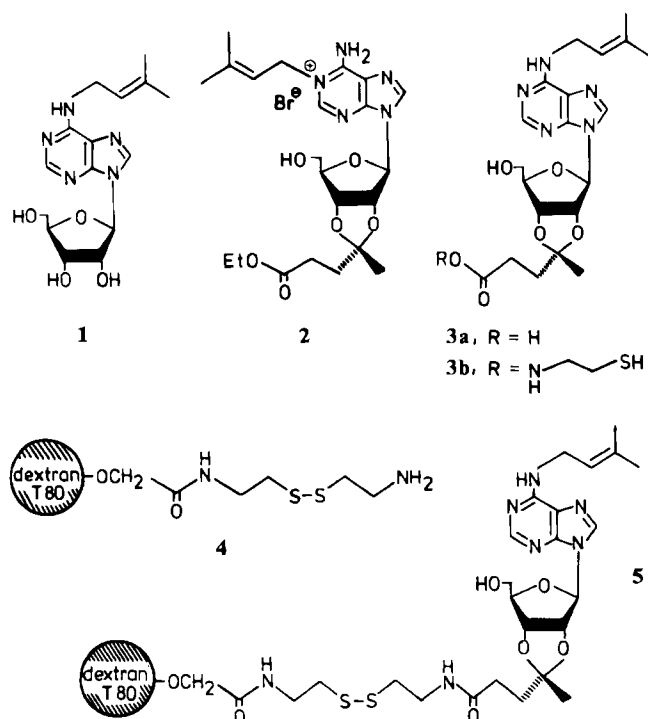
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Regierung des Landes Nordrhein-Westfalen unterstützt.

mit Cytokinin-Aktivität, das die Zellteilung und Zelldifferenzierung stimuliert und in der tRNA vieler Organismen vorkommt. In transformierten Zellen sowie bei Tieren und Menschen zeigt es starke Antitumor-Aktivität^[1].

Die kovalente Verknüpfung von **1** mit Biopolymeren (z. B. Dextranen) sollte die Lebensdauer von **1** im Blutkreislauf (Plasma-Halbwertszeit) vergrößern und somit die unkontrollierte Verteilung des Wirkstoffs über die Kompartimente des Organismus verhindern. Außerdem sollte die Selektivität für Tumorzellen erhöht sein, da Tumorzellen stärker zur Pinocytose neigen als normale Zellen^[2].

Als Träger für biologisch aktive Verbindungen haben sich Dextrane bewährt, denn sie können von Dextranasen in vivo langsam hydrolysiert werden. Dextran wird als Plasmaexpander (Blutersatzmittel, $M_r \approx 4 \cdot 10^4$ – $8 \cdot 10^4$) benutzt^[3].

Wir berichten hier über die kovalente Verknüpfung des Wirkstoffs **1** – als cyclisches 2',3'-Acetal **3** – mit aktiviertem Dextran T 80 zu **5**. In **5** ist der Wirkstoff über eine Seitenkette am Acetalring mit dem Polymer verbunden. Zwischen Polymer und Seitenkette ist ein „Spacer“ eingeschoben, der eine Disulfidbindung als „Sollbruchstelle“ enthält. Die Freisetzung des 1-Derivats **3b** gelingt durch reduktive Spaltung der Disulfidgruppe von **5** mit 1,4-Dithiothreitol. Diese Reaktion kann als Modell für die Reduktion durch Enzyme wie Glutathion-Reduktase dienen.



Durch Alkylierung von (*R*)-2',3'-*O*-(3-Ethoxycarbonyl-1-methylpropylen)adenosin^[4] mit 1-Brom-3-methyl-2-buten in Dimethylformamid (DMF) erhielten wir **2**, das in situ unter Dimroth-Umlagerung und Verseifung der Esterfunktion zur Säure **3a** reagiert^[5]. Die Konformation des Riboseringes wurde anhand der Protonen-Kopplungskonstanten $J_{2,3'}$ und $(J_{1,2'} + J_{3',4'})$ bestimmt, aus denen sich die Pseudorotationsparameter ableiten lassen^[6]: $P_N = 231^\circ$, $P_S = 219^\circ$, $\tau_m = 42^\circ$. Aus diesen Daten wurde die Population des S-Konformers ($[S]$, C-3'-*exo*) zu 50% errechnet; dies entspricht einer 3T -Konformation. In Adenosin liegt der Ribosering in 2E -Konformation vor^[7].

Zur Herstellung des aktivierten Dextrans **4** mit der „Sollbruchstelle“ im Abstandhalter wurde Dextran zunächst mit Chloracetat in stark alkalischem Medium zu Carboxymethyldextran T 80 umgesetzt. Kupplung mit Cystamin in Gegenwart von *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid (EDC) ergab das Polymer **4** nach Dialyse und Lyophilisation (Gefriertrocknung) als wasserlöslichen, lockeren Feststoff^[8].

Das aktivierte Dextran **4** wurde mit der Säure **3a** zu **5** gekuppelt^[10]. In **5** kann die Disulfidgruppe reaktiv gespalten werden.

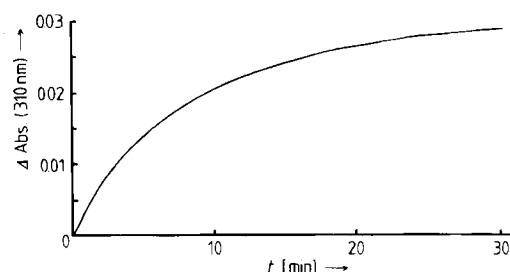


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf der Spaltung von **5** (4.8 mg) in Sørensen-Phosphatpuffer (0.07 M, pH 7.6, 10^{-3} M Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)) mit 1,4-Dithiothreitol (10 μ L einer 0.5 M wässrigen Lösung, 10^{-3} M EDTA). Die Bildung von 1,2-Dithian-4,5-diol wurde anhand der Absorption bei $\lambda = 310$ nm verfolgt.

Wie Abbildung 1 zeigt, beträgt die Halbwertszeit der Reduktion etwa 15 min; die Reaktion verläuft nicht nach erster Ordnung. Dies legt nahe, daß sich der Ligand **3b** in vivo durch reduzierende Enzyme abspalten läßt – ein Prozeß, der von allgemeiner Bedeutung für die Freisetzung von pharmakologisch aktiven Verbindungen sein könnte.

Eingegangen am 30. Januar 1984 [Z 695]

- [1] P. Langen: *Antimetabolites of Nucleic Acid Metabolism*, Gordon & Breach, New York 1975.
- [2] L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.* 93 (1981) 311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 305.
- [3] L. Molteni in G. Gregoriadis: *Drug Carriers in Biology and Medicine*, Academic Press, New York 1979, S. 107.
- [4] F. Seela, F. Cramer, *Chem. Ber.* 108 (1975) 1329.
- [5] **3a**: 1.0 g (2.54 mmol) (*R*)-2',3'-*O*-(3-Ethoxycarbonyl-1-methylpropylen)adenosin [**4**] in 10 mL wasserfreiem DMF wurde mit 5.0 g (33.6 mmol) 1-Brom-3-methyl-2-buten versetzt, 24 h im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt und im Hochvakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 50 mL Wasser wurde mit 1 N NaOH auf pH 12 gebracht und 3 h bei konstantem pH-Wert auf 50°C (Wasserbad) erhitzt. Nach Ansäuern mit 1 N HOAc auf pH 5 extrahierte man mit Ethylacetat (4 \times 100 mL), trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampfte sie ein. Aus der Lösung des Rückstandes in 5 mL Wasser kristallisierte **3a** auf Zusatz einiger Tropfen Eisessig. Umkristallisation aus Acetonitril/Ethanol (1:1) ergab 320 mg (20%) **3a**, $F_p = 170^\circ\text{C}$. DC (Silicagel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7:3)): $R_f = 0.55$. UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 268$ nm ($\epsilon = 18500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{Me}_2\text{SO}$): $\delta = 174.07$ (C=O), 154.38 (C-6), 152.57 (C-2), 146.50 (C-4), 139.49 (C-8), 133.21 (C=), 122.07 (C-5), 118.60 (CH=), 113.91 (C-Acetal), 89.56 (C-1'), 86.58 (C-4'), 83.34 (C-2'), 81.34 (C-3'), 61.46 (C-5'), 38.14 (N^+CH_2), 33.74 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 28.30 (CH_2 -Acetal), 25.26 (CH_3 (E), Dimethylallyl), 23.51 (CH_3 -Acetal), 17.74 (CH_3 (Z), Dimethylallyl). ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{Me}_2\text{SO}$): $\delta = 8.32$ (s, 2-H), 8.23 (s, 8-H), ≈ 7.9 (s, NH), 6.15 (d, 1'-H, $J = 2.4$ Hz), 5.42 (dd, 2'-H, $J_{2-H/1'-H} = 2.5$ Hz, $J_{2-H/3'-H} = 6.3$ Hz), 5.30 (t, CH=, $J = 6.4$ Hz), 5.02 (dd, 3'-H, $J_{3-H/4'-H} = 2.3$ Hz, $J_{3-H/2'-H} = 6.4$ Hz), 4.22 (m, 4'-H), 4.19 (br. s, OH), 3.48 (m, 5'-H), 2.41 (t, CH_2 , $J = 8.1$ Hz), 2.04 (t, CH_2 , $J = 8.1$ Hz), 1.70 (s, CH_3), 1.67 (s, CH_3), 1.31 (s, CH_3 -Acetal).
- [6] Auswertung mit den Nomogrammen in W. Guschlbauer, T.-D. Son, *Nucleic Acids Res. Spec. Publ.* 1 (1975) 131.
- [7] E. Westhof, O. Röder, J. Croneiss, H.-D. Lüdemann, *Z. Naturforsch. C30* (1975) 131.
- [8] **4**: 1.3 g carboxymethyliertes Dextran T 80 [9] wurden in 35 mL Wasser gelöst. Nach Zusatz von 5 g (22.2 mmol) Cystamin-hydrochlorid brachte man den pH-Wert auf 4–5 und gab 350 mg (1.83 mmol) EDC-HCl in

kleinen Portionen innerhalb 3.5 h zu. Die Lösung wurde 5 d gegen Wasser dialysiert (fünf Wechsel täglich) und anschließend lyophilisiert; Ausbeute 1.2 g. Das Polymer 4 ergab positive Ninhydrinreaktion und war nach DC (Silicagel, 0.25 M LiCl) cystaminfrei. Die Konzentration des Liganden wurde spektrophotometrisch bei 260 nm unter Verwendung des Extinktionskoeffizienten von Cystamin ($\epsilon = 380 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) zu $410 \mu\text{mol/g}$ (33 mol/mol 4) bestimmt.

[9] J. K. Inman, *J. Immunol.* 114 (1975) 704.

[10] 5: 50 mg (0.12 mmol) 3a und 0.35 g 4 wurden in 20 mL Wasser/Dioxan (1:1) unter Schütteln bei Raumtemperatur gelöst. Nach Zusatz von 250 mg (1.3 mmol) EDC·HCl und 12 h Schütteln bei Raumtemperatur wurde die Lösung an Sephadex G-50 (2.5 × 60 cm) chromatographiert. Lyophilisation der schnell wandernden Zone ergab 0.35 g 5. Die Konzentration des Liganden wurde spektrophotometrisch bei 268 nm unter Verwendung des Extinktionskoeffizienten von 3a zu $12.9 \mu\text{mol/g}$ bestimmt.

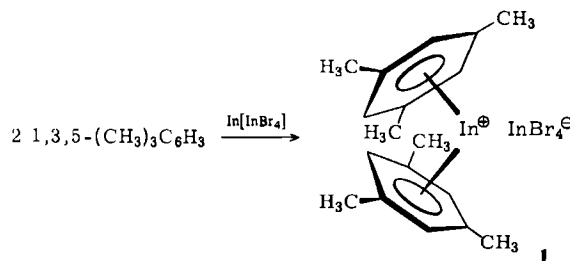
Bis(1,3,5-trimethylbenzol)indium(I)-tetrabromindat(III), der erste Aren-Komplex von Indium

Von Jan Ebenhöch, Gerhard Müller, Jürgen Riede und Hubert Schmidbaur*

Aren-Komplexe von Übergangsmetallen^[1] sind spätestens seit der Entdeckung von Bis(benzol)chrom^[2] ein bedeutsamer Teil der Organometallchemie, doch wurde kaum beachtet, daß auch einige Hauptgruppenelemente in niederen Wertigkeitsstufen Koordinationsverbindungen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen bilden. Erst durch Arbeiten von Amma et al.^[3] ist bekannt geworden, daß z. B. Sn^{II}-Atome wie Übergangsmetallatome zentrisch über einem Benzolring fixiert werden. Die Strukturaufklärung solcher Verbindungen blieb bis vor kurzem allerdings auf Monoaren-Komplexe beschränkt.

Bei eigenen Studien konnte neben dem (η^6 -Hexamethylbenzol)gallium(I)-Ion sowohl der Bis(benzol)gallium(I)- als auch der Bis(mesitylen)gallium(I)-Komplex hergestellt und röntgenographisch untersucht werden^[4]. Wir berichten nun über die Titelverbindung 1, in der erstmals ein Bis(aren)-Komplex des Indiums vorliegt.

Wasserfreies, stickstoffgesättigtes Mesitylen (1,3,5-Trimethylbenzol) nimmt beim Erwärmen rasch beträchtliche Mengen $\text{In}[\text{InBr}_4]$ auf, das entweder separat oder in situ erzeugt werden kann^[5]. Aus solchen Lösungen bilden sich beim Erkalten farblose Kristalle, deren Elementaranalyse ein Reaktandenverhältnis von 2:1 ergibt. Das Produkt ist luft- und feuchtigkeitsempfindlich und verliert – besonders bei Druckverminderung – bald einen Teil seines Arenehalts.



Die Röntgen-Strukturanalyse an 1^[6] zeigt, daß die Verbindung im Kristall ein Koordinationspolymer ist, dessen geschraubte Ketten entlang der y -Achse verlaufen; kom-

plexe Kationen und Anionen sind hierbei so verknüpft, daß die Tetrabromindat(III)-Tetraeder zur einen Seite zweizählig chelatbildend, zur anderen einzählig verbrückend wirken (vgl. Abb. 1).

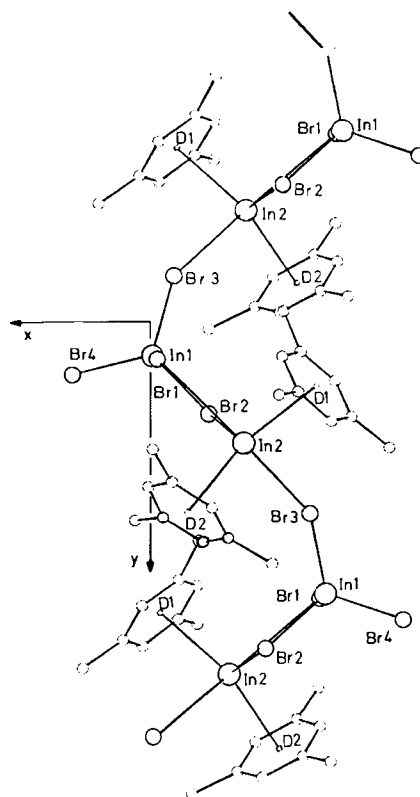


Abb. 1. Projektion eines Ausschnitts der Kristallstruktur von 1 auf die x,y -Ebene.

Die Umgebung jedes In^{I} -Zentrums ($\text{In}2$) wird durch zwei Mesitylenringe vervollständigt, die gegeneinander um 47.3° geneigt sind. Ihre Mittelpunkte sind etwa gleich weit vom Metallatom entfernt, das nahezu senkrecht über den Ringmitten lokalisiert ist (Abb. 2). In der Ebene, die den Winkel zwischen den Kohlenwasserstoffringen halbiert, sind die drei Bromatome so angeordnet, daß die BrInBr -Winkel fast gleich groß werden, obwohl zwei der Halo-

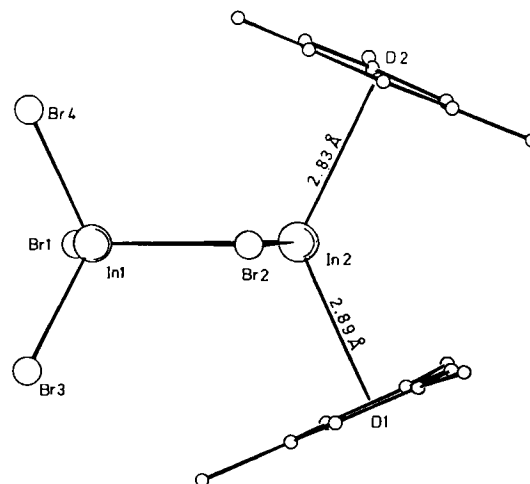


Abb. 2. Seitenansicht einer monomeren Einheit von 1.

[*] Prof. Dr. H. Schmidbaur, J. Ebenhöch, Dr. G. Müller [*], J. Riede [*]
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[*] Röntgen-Strukturanalyse.