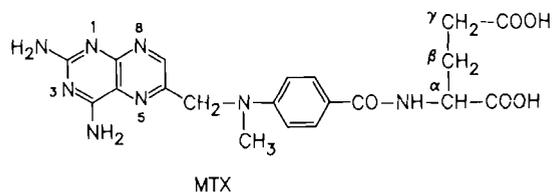


- (Metathese ungesättigter Nitrile mit $C \geq 5$); f) aus katalyseaktiven $WCln/SnR_4$ - und $Re_2O_7/SnR_4/Al_2O_3$ -Systemen hat man bis heute keinen einzigen Organometallkomplex isoliert; vgl. die Beiträge zum *VIIth International Symposium on Olefin Metathesis* (26.-30. 8. 1985, Hamburg) in *J. Mol. Catal.* 36 (1986).
- [2] K. Mertis, J. F. Gibson, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 93; J. F. Gibson, K. Mertis, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1975, 1093; K. Mertis, D. H. Williamson, G. Wilkinson, *ibid.* 1975, 607; K. Mertis, G. Wilkinson, *ibid.* 1976, 1488.
- [3] W. A. Herrmann, J. K. Felixberger, E. Herdtweck, A. Schäfer, J. Okuda, *Angew. Chem.* 99 (1987) 466; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 466.
- [4] a) Vier Wochen Reaktionszeit; vgl. I. R. Beattie, P. J. Jones, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 2318; b) H. Schmidbaur, D. Koth, *Chem. Ztg.* 100 (1976) 290.
- [5] Zusammenfassungen: a) W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 300 (1986) 111; b) W. A. Herrmann, J. Okuda, *J. Mol. Catal.* 41 (1987) 109; c) W. A. Herrmann, E. Herdtweck, M. Flöel, J. Kulpe, U. Küsthardt, J. Okuda, *Polyhedron* 6 (1987) 1165.
- [6] Durch Vakuumsublimation gezüchtete gelbe Nadeln, $0.70 \times 0.15 \times 0.05$ mm; monoklin, *Pn* (Int. Tabelle Nr. 7); $a = 608.6(1)$, $b = 856.4(1)$, $c = 923.4(2)$ pm, $\beta = 95.08(2)^\circ$; $V = 479 \times 10^6$ pm³; $Z = 2$; $F(000) = 436$; $\rho_{\text{ber}} = 3.440$ g cm⁻³; $\lambda = 71.073$ pm (Mo K_{α} -Strahlung); systematische Auslöschungen: $h0l$ ($h + l = 2n + 1$); $T = 23 \pm 1^\circ\text{C}$; Enraf-Nonius-CAD-4; Meßbereich: $2.0^\circ \leq \theta \leq 30.0^\circ$; ω -Scan: Scan-Breite: $(0.75 + 0.35 \cdot \lg \theta)^\circ \pm 25\%$ vor und nach jedem Reflex zur Untergrundbestimmung; t_{max} : 90 sec; 2927 gemessene Reflexe, 2668 unabhängige Reflexe mit $I > \sigma(I)$; $R = \frac{\sum (|F_o| - |F_c|)}{\sum |F_o|} = 0.033$; $R_w = \left[\frac{\sum w(|F_o| - |F_c|)^2}{\sum w|F_o|^2} \right]^{1/2} = 0.044$ mit $w = 1/\sigma^2(F_o)$; GOF = $\left[\frac{\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / (NO - NV)}{\sum w|F_o|^2} \right]^{1/2} = 7.004$. Strukturlösung nach Patterson-Methode; numerische Absorptionskorrektur: $\mu = 255.5$ cm⁻¹; Korrektur auf Extinktion: $\epsilon = 0.3425 \times 10^{-6}$. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden in idealer Geometrie berechnet ($d(C-H) = 95$ pm) und mit kollektivem isotropem Temperaturfaktor in die Berechnung der Strukturfaktoren einbezogen, aber nicht verfeinert. Anomale Dispersion wurde berücksichtigt. Shift/Err < 0.00 im letzten Verfeinerungszyklus; Restelektronendichte: $+3.99$ e $_0$ Å⁻³, 68 pm neben dem Schweratom Rhenium. Bei Verfeinerung in der enantiomorphen Aufstellung änderten sich die *R*-Werte nicht signifikant.
- [7] J. M. Huggins, D. R. Whitt, L. Lebioda, *J. Organomet. Chem.* 312 (1986) C15.
- [8] P. Stavropoulos, P. G. Edwards, G. Wilkinson, M. Motevalli, K. M. Abdul Malik, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1985, 2167.
- [9] Vgl. beispielsweise J. Kress, A. Agüero, J. A. Osborn, *J. Mol. Catal.* 36 (1986) 1.

Nachweis einer gefalteten Konformation von Methotrexat in Lösung

Von Peter Faupel und Volker Buß*

Methotrexat (MTX) ist ein wirkungsvolles Antimetabolikum, das durch Komplexbildung der Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) die Reduktion von Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat hemmt und damit einen wichtigen Schritt bei der Biosynthese von Nucleobasen blockiert. Während die Bindung dieses breit angewendeten Chemotherapeutikums an DHFR in *E. coli* durch Röntgenstrukturanalyse bereits gut untersucht wurde^[1], ist die Kristallstruktur von MTX erst seit kurzem bekannt^[2]: Das Molekül ist an der CH₂-Gruppe zwischen den Ringen etwa rechtwinklig abgelenkt.



Die Frage nach der Struktur in Lösung ist noch ungeklärt. Wir fanden nun durch Tieftemperatur-UV- und -CD-Spektroskopie in unpolarem Lösungsmittel, daß MTX in

einer gefalteten Konformation vorliegt, die durch intramolekulare H-Brückenbindungen stabilisiert wird.

Das UV-Spektrum von MTX in THF/CH₂Cl₂ (10:1) zeigt eine deutliche Temperaturabhängigkeit (Abb. 1, links). Bei Abkühlung auf -130°C verschiebt sich die Hauptabsorptionsbande bei 290 nm um ca. 13 nm langwellig, während zwei Banden bei 265 und 380 nm verschwinden und zwei neue Banden bei 253 und 350 nm entstehen. Ähnlich verändert sich das UV-Spektrum von MTX in Wasser in Abhängigkeit vom pH-Wert; dabei entspricht das Tieftemperaturspektrum in THF/CH₂Cl₂ der aciden Form in Wasser (Abb. 1, rechts)^[3]. Man beobachtet mehrere isosbestische Punkte und weiterhin einen hypsochromen Effekt im Temperaturintervall von -40 bis -60°C .

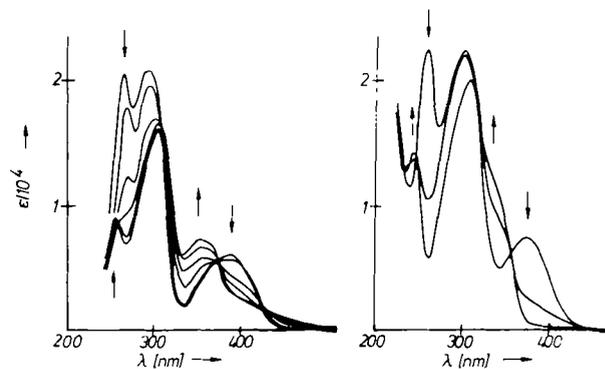


Abb. 1. Links: Temperaturabhängiges UV-Spektrum von MTX in THF/CH₂Cl₂ (10:1), $c = 7.7 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹; die abgebildeten Kurven entsprechen Messungen bei $+10$, -40 , -60 , -80 , -110 und -130°C . Pfeile kennzeichnen die spektralen Veränderungen mit abnehmender Temperatur an den Maxima bei 254, 265, 350 und 383 nm. Rechts: pH-abhängiges UV-Spektrum; die abgebildeten Kurven entsprechen den pH-Werten 1 und 5.6 ($c = 8.0 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹) sowie > 10 ($c = 5.0 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹). Pfeile kennzeichnen die spektralen Veränderungen mit zunehmender Acidität an den Maxima bei 244, 259, 335 und 373 nm.

Die unter nahezu gleichen Bedingungen aufgenommenen CD-Spektren spiegeln die Veränderungen der UV-Absorption wider (Abb. 2, links). Bei Raumtemperatur findet man drei breite, diffuse Banden geringer Intensität bei 260, 290 und 350 nm; beim Abkühlen entwickeln sich stattdessen drei intensive Banden mit alternierenden Vorzeichen und Extremwerten bei 280, 307 und 345 nm.

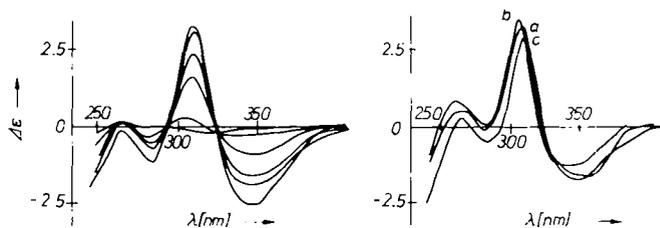


Abb. 2. CD-Spektren von MTX in THF/CH₂Cl₂ (10:1), korrigiert für Volumenkontraktion. Links: Temperaturabhängigkeit; die abgebildeten Kurven entsprechen den Messungen bei $+10$, -40 , -60 , -80 , -100 und -115°C , $c = 8 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹. Rechts: Konzentrationsabhängigkeit: $c = 10 \cdot 10^{-5}$ (a), $8 \cdot 10^{-5}$ (b), $4.5 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹ (c), $T = -120^\circ\text{C}$.

Innerhalb der durch Löslichkeit und Meßgenauigkeit gesetzten Grenzen sind die Tieftemperaturspektren konzentrationsunabhängig (Abb. 2, rechts). Dies schließt eine intermolekulare Wechselwirkung, z. B. Dimerisierung oder Stackingprozesse, aus und weist auf eine bei tiefen Temperaturen bevorzugte Molekülkonformation hin.

[*] Prof. Dr. V. Buß, Dipl.-Chem. P. Faupel
Fachgebiet Theoretische Chemie der Universität
Lotharplatz 1, D-4100 Duisburg

UV- und CD-Spektren legen die Annahme einer gefalteten Struktur nahe, die durch den engen Kontakt des Pteridin- mit dem Benzolchromophor charakterisiert ist (Abb. 3). Für Folsäure in hochverdünnter wässriger Lösung hat man nach Hinweisen auf eine elektronische Wechselwirkung zwischen diesen beiden Gruppen bereits eine ähnlich gefaltete Konformation vorgeschlagen^[4].

Die gefaltete Konformation von MTX wird durch eine Wasserstoffbrückenbindung, höchstwahrscheinlich zwischen der γ -Carboxygruppe des Glutaminsäure- und N1 des Pteridinteils, zusammengehalten. Mit einer Protonierung an N1 sind jedenfalls die spektralen Verschiebungen erklärt worden, die beim Ansäuern von 2,4-Diaminopteridin auftreten^[5].

In Einklang mit diesen Beobachtungen ergaben unsere Berechnungen für die protonierte Form von MTX eine hypsochrome Verschiebung der 380-nm-Bande um 30 nm und eine bathochrome Verschiebung der 265-nm-Bande um 20 nm^[6]. Diese Bande zeigt sich vermutlich als Schulter der starken Tieftemperatur-300-nm-Absorption, die im wesentlichen eine Anregung des *p*-Aminobenzoesäure-Chromophors ist. Auch nach STO-3G-Rechnungen^[7] wird N1 bei der Protonierung gegenüber den anderen Ringstickstoffatomen bevorzugt, obwohl sterische Effekte Unterschiede in der Basizität leicht wettmachen könnten.

MTX ist chiral, weil es nichtplanare Konformationen annimmt und ein Chiralitätszentrum an C_α des Glutaminsäurefragments aufweist. Der Grund, weshalb die in Abbildung 3 gezeigte absolute Konformation der (unterscheidbare) invertierten Form vorgezogen werden sollte, ist leicht einzusehen: In der nach vorn geklappten Brücke zeigt das H-Atom an C_α (nicht abgebildet) in Richtung des Betrachters; damit erhält die α -Carboxygruppe eine ideale Orientierung, um eine zweite Wasserstoffbrücke zu bilden.

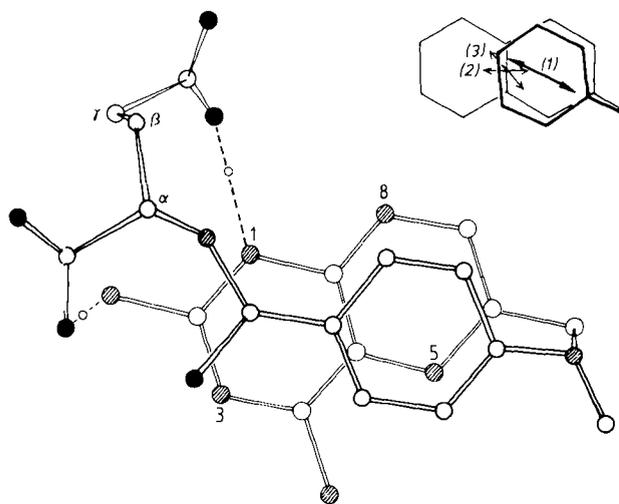


Abb. 3. Vorgeschlagnene Konformation von MTX in Lösung. Offene Kreise repräsentieren Kohlenstoffatome, schraffierte Stickstoffatome, schwarze Sauerstoffatome. Kleines Bild oben rechts: Aus CNDO/S-Rechnungen erhaltene Übergangsmomente der beiden chromophoren Systeme.

Die Vorzeichen der drei Hauptbanden des CD-Spektrums lassen sich anhand der vorgeschlagenen Struktur begründen (Abb. 3, oben rechts). Nach unseren Berechnungen liegt die Richtung des Übergangsmoments der 300-nm-Bande (1) innerhalb des spitzen Winkels, der durch die Übergänge bei 330 nm (2) und 280 nm (3) gebildet wird. Für diese Übergänge resultieren, in der vorgegebenen ab-

soluten Konformation, positive Rotationsstärken aus der Wechselwirkung mit der 300-nm-Bande, während für die 300-nm-Bande selbst negative Rotationsstärken erwartet werden – in Einklang mit dem experimentellen CD-Spektrum. Quantitative Rechnungen, die die vorgeschlagene Struktur genauer charakterisieren sollen, sind beabsichtigt.

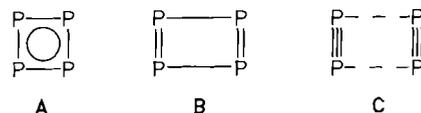
Eingegangen am 14. Oktober 1987 [Z 2477]

- [1] J. T. Bolin, D. J. Filman, D. A. Matthews, R. C. Hamlin, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 13650.
 [2] T. W. Hambley, H.-K. Chan, I. Gonda, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2103; P. A. Sutton, V. Cody, G. D. Smith, *ibid.* 108 (1986) 4155.
 [3] Von der pH-Abhängigkeit der UV-Spektren von MTX und Folsäure wurde bereits berichtet: M. Poe, *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 7025; jedoch zeigt nur das UV-Spektrum von MTX den besonderen Effekt bei tiefen Temperaturen.
 [4] C. Thiery, *Eur. J. Biochem.* 37 (1973) 100.
 [5] G. Konrad, W. Pfeiderer, *Chem. Ber.* 103 (1970) 722.
 [6] Die mitgeteilten Ergebnisse basieren auf CNDO/S-Rechnungen unter Anwendung von Standard-Parametern. Ebenso wurden die Übergangsmomente in Abb. 3 diesen Rechnungen entnommen.
 [7] J. E. Gready, *J. Comput. Chem.* 6 (1985) 377.

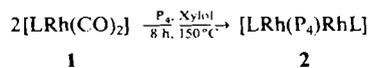
$[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{Et})\text{Rh}(\mu, \eta^2\text{-P}_2)_2\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{Et})]$, ein Sandwichkomplex mit P_4 -Rechteck**

Von Otto J. Scherer*, Magdalena Swarowsky und Gotthelf Wolmershäuser

Tripeldecker-Sandwichkomplexe mit einem *cyclo*- P_x -Mitteldeck sind für *cyclo*- P_3 ^[1], *cyclo*- P_5 ^[2] und *cyclo*- P_6 ^[3] bekannt. Noch unbeantwortet^[4a] ist die Frage, in welcher Form sich planares P_4 (Quadrat A, Rechtecke B oder C) in derartigen Komplexen stabilisieren läßt.



Eine Teilantwort gibt die Strukturaufklärung des zweikernigen Sandwichkomplexes **2b**, den wir aus **1b** und weißem Phosphor (P_4) erhielten.



a, L = $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)$; b, L = $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{Et})$

2a, b bilden orange Kristalle, die an der Luft handhabbar sind und sich in *n*-Pentan mäßig, in Dichlormethan und Toluol sehr gut lösen. Die ^1H - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Daten^[5] von **2a, b** unterscheiden sich kaum. Bemerkenswert ist in beiden Fällen die kleine $^1\text{J}(\text{RhP})$ -Kopplung von ca. 27 Hz; diese Größenordnung findet man auch bei **3**^[6] und **4a, b**, die 1,3-Diphosphacyclobutadien als Ligand enthalten^[7]. Im Massenspektrum^[5] von **2a, b** ist jeweils der Molekülpeak der intensivste; als P_x -Bruchstücke treten P_4 und P_2 auf.

[*] Prof. Dr. O. J. Scherer, Dipl.-Chem. M. Swarowsky, Dr. G. Wolmershäuser [†]
 Fachbereich Chemie der Universität
 Erwin-Schrödinger-Straße, D-6750 Kaiserslautern
 [†] Röntgenstrukturanalyse.

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